

Aus der Klinik für Anästhesie und Intensivmedizin
Direktor: Prof. Dr. med. Hinnerk Wulf
des Fachbereiches Medizin der Philipps-Universität Marburg
in Zusammenarbeit mit dem Universitätsklinikum Gießen und
Marburg, Standort Marburg

**Programmierte Intermittierende Epidurale
Bolusapplikation versus kontinuierliche
Applikation bei der
patientenkontrollierten Epiduralanalgesie
nach radikaler gynäkologischer Tumorchirurgie
- Eine randomisierte, dreifach verblindete
klinische Studie**

Inaugural-Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten
Humanmedizin
dem Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg
vorgelegt von
Lara Maria Prien
aus Münster
Marburg 2021

Originaldokument gespeichert auf dem Publikationsserver der
Philipps-Universität Marburg
<http://archiv.ub.uni-marburg.de>

Dieses Werk bzw. Inhalt steht unter einer
Creative Commons
Namensnennung
Keine kommerzielle Nutzung
Weitergabe unter gleichen Bedingungen
3.0 Deutschland Lizenz.

Die vollständige Lizenz finden Sie unter:
<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/3.0/de/>

Angenommen vom Fachbereich Medizin der Philipps-Universität

Marburg am: 14.06.21

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs

Dekanin: Prof. Dr. Denise Hilfiker-Kleiner

Referent: PD Dr. med. Thomas Wiesmann

Korreferent: Prof. Dr. med. Ioannis Kyvernitakis

Inhaltsverzeichnis

1	<u>EINLEITUNG</u>	3
1.1	PATHOPHYSIOLOGIE DES POSTOPERATIVEN SCHMERZES	3
1.2	AUSWIRKUNGEN DES POSTOPERATIVEN SCHMERZES AUF DEN KÖRPER	3
1.3	MULTIMODALES POSTOPERATIVES SCHMERZTHERAPIEKONZEPT	4
1.4	THORAKALE EPIDURALANALGESIE	5
1.4.1	HISTORISCHE ENTWICKLUNG DER EPIDURALANALGESIE	7
1.4.2	EPIDURALRAUM	7
1.4.3	AUSBREITUNG UND QUALITÄT DER BLOCKADE	9
1.4.4	PUNKTIONSTECHNIK	10
1.4.5	KONTRAINDIKTIONEN	12
1.4.6	NEBENWIRKUNGEN UND KOMPLIKATIONEN	13
1.4.7	VERWENDETE SUBSTANZEN	21
1.5	SYSTEMISCHE ANALGESIE	24
1.5.1	SYSTEMISCHE NICHTOPIOIDANALGETIKA	24
1.5.2	SYSTEMISCHE OPIOIDE	26
1.6	PROGRAMMIERTE INTERMITTIERENDE EPIDURALE BOLUSAPPLIKATION	27
1.7	STUDIENLAGE	28
1.8	FRAGESTELLUNG	31
2	<u>MATERIAL UND METHODEN</u>	33
2.1	SELEKTIONSKRITERIEN	33
2.1.1	EINSCHLUSSKRITERIEN	33
2.1.2	AUSSCHLUSSKRITERIEN	34
2.1.3	DROPOUTKRITERIEN	34
2.2	STUDIENDESIGN	35
2.2.1	HYPOTHESENGEWINNUNG	35
2.2.2	FALLZAHLPLANUNG	35
2.2.3	RANDOMISIERUNG; VERBLINDUNG	36
2.2.4	PRÄMEDIKATION UND KATHETERANLAGE	37
2.2.5	ANÄSTHESIE	37
2.2.6	INTERVENTIONSGRUPPEN	38

2.2.7	POSTOPERATIVE ANALGESIE	41
2.3	STUDIENENDPUNKTE	42
2.4	STATISTISCHE AUSWERTUNG UND GRAPHISCHE DARSTELLUNG	45
2.4.1	POST-HOC-POWERANALYSE	46
3	<u>ERGEBNISSE</u>	47
3.1	DEMOGRAFISCHE- UND PERIOPERATIVE DATEN	49
3.2	POSTOPERATIVER SCHMERZMITTELVERBRAUCH	50
3.2.1	LOKALANÄSTHETIKEVERBRAUCH	51
3.2.2	ANZAHL DER ANGEFORDERTEN UND VERWEIGERTEN PCEA-BOLI	54
3.2.3	SYSTEMISCHE BASISANALGESIE	55
3.3	ANALGESIEQUALITÄT UND ZUFRIEDENHEIT MIT DEM ANALGESIEVERFAHREN	56
3.3.1	ANALGESIEQUALITÄT	56
3.3.2	PATIENTINNENZUFRIEDENHEIT MIT DEM ANALGESIEVERFAHREN	57
3.4	RÜCKKEHR DER DARMMOTILITÄT	57
3.5	SENSORISCHE BLOCKADEAUSBREITUNG	58
3.6	ZUSÄTZLICHE ANÄSTHESIOLOGISCHE INTERVENTIONEN	59
3.7	UNERWÜNSCHTE NEBENWIRKUNGEN	60
3.7.1	ÜBELKEIT UND ERBRECHEN	60
3.7.2	MOTORISCHE BEEINTRÄCHTIGUNGEN	61
3.7.3	HYPOTONIEN	62
3.7.4	SEGMENTALE ÜBERBLOCKADEPHÄNOMENE	62
4	<u>DISKUSSION</u>	63
4.1	ZUSAMMENFASSUNG DER ERGEBNISSE	63
4.2	DISKUSSION DER ERGEBNISSE	63
4.2.1	POSTOPERATIVER SCHMERZMITTELVERBRAUCH	63
4.2.2	SYSTEMISCHE BASISANALGESIE	70
4.2.3	ZUFRIEDENHEIT MIT DEM ANALGESIEVERFAHREN	71
4.2.4	NEBENWIRKUNGEN	72
4.2.5	ÜBELKEIT UND ERBRECHEN	72
4.2.6	RÜCKKEHR DER DARMMOTILITÄT	73
4.2.7	HYPOTONIEN	73
4.2.8	KATHETERVERWEILDAUER	74

4.2.9	SEGMENTALE ÜBERBLOCKADEPHÄNOMENE	74
4.2.10	PIEB EINSTELLUNGEN	80
4.3	LIMITATIONEN	83
4.4	AUSBLICK	85
<u>ZUSAMMENFASSUNG</u>		<u>87</u>
<u>SUMMARY</u>		<u>89</u>
<u>LITERATURVERZEICHNIS</u>		<u>91</u>
<u>ABBILDUNGSVERZEICHNIS</u>		<u>112</u>
<u>TABELLENVERZEICHNIS</u>		<u>114</u>
<u>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS</u>		<u>115</u>
<u>VERZEICHNIS DER AKADEMISCHEN LEHRER</u>		<u>116</u>
<u>DANKSAGUNG</u>		<u>117</u>
<u>EHRENWÖRTLICHE ERKLÄRUNG</u>		<u>119</u>

Vorwort

Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird –abgesehen von ausschließlich weiblichen Studienpopulationen– in der vorliegenden Arbeit das generische Maskulinum verwendet. Diese Formulierungen umfassen gleichermaßen weibliche, männliche und diverse Geschlechtsidentitäten. Dies impliziert keine Benachteiligung der jeweils anderen Geschlechtsidentitäten, sondern ist im Sinne der sprachlichen Vereinfachung als geschlechtsneutral zu verstehen.

1 Einleitung

1.1 Pathophysiologie des postoperativen Schmerzes

Große abdominelle Tumoroperationen gehen regelhaft mit mittelstarken bis starken Schmerzen für den Patienten einher. Wenngleich das Ausmaß der operativen Gewebeverletzung so gering wie möglich gehalten wird, sind axonale Verletzungen und eine Reizung nozizeptiver Nervenendigungen unvermeidlich [Chapman & Vierck 2017]. Der resultierende Schmerz stellt eine protektive Reaktion des Körpers dar und soll durch Schonung des verletzten Gewebes zur Heilung beitragen [Chapman & Vierck 2017]. Nozizeptive Afferenzen werden aktiviert und noxische Stimuli an das zentrale Nervensystem weitergeleitet [Chapman & Vierck 2017]. Nach anhaltender Aktivierung kommt es zudem zu einer Sensibilisierung auf zentraler und peripherer Ebene [Kang & Brennan 2016; Richebé et al. 2018]. Diese geht mit einer erhöhten Empfindlichkeit der Nozizeptoren gegenüber Reizen verschiedener Modalität einher und bedingt eine Hyperalgesie und Allodynie im Operationsgebiet [Chapman & Vierck 2017; Pogatzki-Zahn et al. 2007].

1.2 Auswirkungen des postoperativen Schmerzes auf den Körper

Eine insuffiziente postoperative Analgesie stellt für den Patienten nicht nur einen hohen psychischen Belastungsfaktor dar, sondern kann unter anderem zu einer erhöhten Morbidität, sowie einer Einschränkung der körperlichen Funktionen und Lebensqualität führen [Gan 2017].

Das chirurgische Trauma und die postoperativen Schmerzen resultieren in der sogenannten „chirurgischen Stressantwort“, einer Stimulation des somatischen und sympathischen Nervensystems. Diese kann über eine neuroendokrine und metabolische Dysregulation zu diversen Organdysfunktionen führen [Manou-

Stathopoulou 2019]. Dazu zählen die Beeinträchtigung des kardiovaskulären Systems (koronare Ischämie, Myokardinfarkt), des pulmonalen Systems (Hypoventilation, Verringerung der Vitalkapazität, pulmonale Infekte), des Gastrointestinaltraktes (reduzierte Peristaltik, paralytischer Ileus, Übelkeit, Erbrechen) und der Nieren (Harnretention, erhöhter Sphinktertonus, Oligurie) [Gan 2017].

Bei unzureichender Analgesie kann der akute postoperative Schmerz zudem in einen chronischen Schmerzzustand übergehen [Richebé et al. 2018]. Laut Neufassung der International Classification of diseases (ICD-11) handelt es sich um einen chronischen postoperativen Schmerz, wenn dieser mindestens 3 Monate postoperativ anhält und auf keine andere Ursache zurückgeführt werden kann [World Health Organization 2018]. Studien deuten darauf hin, dass 10-60% der Patienten nach gängigen Operationen von einer Chronifizierung des akuten postoperativen Schmerzes betroffen sind [Gan 2017]. Risikofaktoren sind junges Alter, weibliches Geschlecht, Fettleibigkeit, Raucherstatus, genetische Prädisposition, vorbestehender Schmerz, psychologische Faktoren (präoperative Angst und Depression) sowie die Art und Dauer der Operation [Gan 2017; Wu & Raja 2011].

Aus gesundheitsökonomischer Perspektive kann sich eine inadäquate Analgesie durch verlängerte stationäre Aufenthalte, verlängerte Rekonvaleszenz, Arbeitsunfähigkeit und erhöhte Wiederaufnahmeraten in einer erheblichen Steigerung der Behandlungskosten niederschlagen [Gan 2017; Gisler et al. 2016].

1.3 Multimodales postoperatives Schmerztherapiekonzept

Trotz neuer Erkenntnisse über die Pathophysiologie des akuten Schmerzes und Fortschritten in der Schmerztherapie, leiden weiterhin viele Patienten

unter starken postoperativen Schmerzen [Richebé et al. 2018]. Eine adäquate postoperative Analgesie ist jedoch nicht nur zur Reduktion der Schmerzlast und zur Vermeidung der negativen Auswirkungen auf den Organismus essentiell, sie stellt zugleich auch eine rechtliche Verpflichtung des Arztes gegenüber dem Patienten dar [Zenz & Rissing-van Saan 2011].

Die deutsche S3-Leitlinie zur Behandlung akuter perioperativer und posttraumatischer Schmerzen [2007] empfiehlt ein multimodales Behandlungskonzept. Dieses Konzept umfasst neben einer ausführlichen Patienteninformation, raschen Mobilisation und enteralen Ernährung eine multimodale Schmerztherapie mit dem Ziel einer beschleunigten Wiederherstellung des Patienten [Kaye et al. 2019]. Bei der multimodalen Schmerztherapie werden unterschiedliche Analgesieverfahren und Schmerzmittel kombiniert, um die analgetische Wirkung zu verbessern und Nebenwirkungen zu reduzieren [Wick et al. 2017]. Zur Behandlung perioperativer Schmerzen bei großen abdominalen und thorakalen Eingriffen hat sich die Kombination aus systemischer Analgesie und thorakaler Epiduralanalgesie bewährt [Feldheiser et al. 2016; Guay et al. 2016].

1.4 Thorakale Epiduralanalgesie

Die thorakale Epiduralanalgesie (TEA) gilt als Goldstandard in der Behandlung perioperativer Schmerzen bei großen abdominalchirurgischen und thorakalen Operationen [Listing & Pöpping 2018]. Diese stellt ein rückenmarknahes Regionalanalgesieverfahren mit Applikation von Lokalanästhetika (häufig in Kombination mit Opioiden) in den thorakalen Epiduralraum dar. Hauptwirkort der injizierten Lokalanästhetikallösung sind die epidural verlaufenden Spinalnerven im Bereich Spinalnervenzwurzeln. Verglichen mit systemischen, opioidbasierten Verfahren (z.B. der patientenkontrollierten intravenösen Analgesie, PCIA), geht die TEA bei einer

effektiveren Analgesie [Feldheiser et al. 2016; Guay et al. 2016] mit reduzierten systemischen Nebenwirkungen (z. B. Übelkeit, Erbrechen, Sedierung und Atemdepression) einher. Darüber hinaus wirkt sich die lokalanästhetikainduzierte selektive Sympathikolyse durch Modulation der perioperativen Stressantwort protektiv auf verschiedene Organsysteme aus [Listing & Pöpping 2018]. So tragen die Reduktion des kardiovaskulären und pulmonalen Risikos [Feldheiser et al. 2016], die beschleunigte Rückkehr gastrointestinaler Funktionen [Guay et al. 2016], sowie eine frühere und intensivere Mobilisation [Brodner et al. 1997] zur Senkung der Morbiditäts- und Mortalitätsraten bei [Pöpping et al. 2014]. Ungeachtet ihrer protektiven Effekte rechtfertigt laut Listing und Pöpping [2018] allein die analgetische Überlegenheit die Anwendung der TEA.

Ursprünglich wurde die Epiduralanalgesie mit manuellen Bolusinjektionen durchgeführt. Diese wurden durch eine kontinuierliche Applikation, die sogenannte kontinuierliche epidurale Infusion (CEI), mittels automatischer Spritzenpumpen ersetzt. Nach Gambling et al. geht die kontinuierliche Applikation mit einer stabileren Analgesie einher, ist jedoch auch mit einer erhöhten Motorblockadeinzidenz bei Verwendung hoch konzentrierter Lokalanästhetikalösungen und dementsprechend einem hohem Bedarf zusätzlicher Schmerzmittelgabe bei niedrig konzentrierten Lösungen assoziiert [Gambling et al. 1988].

Seit Mitte der 1980er Jahre gibt es die Patientenkontrollierte Epiduralanalgesie (PCEA) als Kombination von kontinuierlicher Hintergrundinfusion (Basalrate) in zuvor programmierter Dosierung und patientenkontrollierten Boli [Chrubasik & Wiemers 1985; Gambling et al. 1988; Marlowe et al. 1989; Strom et al. 1988]. Die PCEA gilt als das effektivste postoperative Analgesieverfahren [Hernandes et al. 2012]. Das Verfahren bietet die Möglichkeit einer bedarfsgerechten, eigenständigen und zeitnahen Schmerzmittelgabe. So werden interindividuelle Unterschiede in

Schmerzintensität und postoperativem Analgetikabedarf berücksichtigt und die Patientenautonomie gefördert [Angster & Hainsch-Müller 2005; McNicol et al. 2015] .

1.4.1 Historische Entwicklung der Epiduralanalgesie

Unabhängig voneinander wurden im Jahr 1901 die ersten einzeitigen Epiduralanästhesien über einen kaudalen Zugangsweg von den französischen Ärzten Sicard und Cathelin berichtet [Toledano & Tsen 2014; Waurick & Van Aken 2010]. Zwanzig Jahre später beschrieb der spanische Chirurg Pagés erstmals den lumbalen Zugang zum Epiduralraum [Waurick & Waurick 2015]. Dieser Zugangswegs gewann jedoch erst an Bedeutung, als der italienische Chirurg Dogliotti 1933 die Methode des plötzlichen Widerstandsverlustes zur Identifizierung des Epiduralraums vorstellte [Waurick & Van Aken 2010]. Mit der Methode des „hängenden Tropfens“ beschrieb Gutierrez im gleichen Jahr ein alternatives Verfahren zum Auffinden des Epiduralraums [Waurick & Van Aken 2010]. Der paramediane Zugang wurde erstmals im Jahr 1956 durch Bonica dokumentiert [Waurick & Waurick 2015]. In der geburtshilflichen Anästhesie applizierte Aburel bereits 1931 Lokalanästhetikum über einen seidenen Katheter in den lumbalen Epiduralraum [Waurick & Waurick, 2015]. Die erste kontinuierliche lumbale Epiduralanästhesie beschrieb der kubanische Anästhesist Curbelo im Jahr 1949 [Waurick & Waurick 2015].

1.4.2 Epiduralraum

Der Epiduralraum befindet sich zwischen der Dura mater spinalis und der inneren Auskleidung des Wirbelkanals [Waurick & Van Aken 2010]. Er setzt sich vom Foramen magnum der Schädelbasis bis zum kaudal gelegenen Ligamentum sacrococcygeum fort [Fink 2018]. Nach ventral wird der Epiduralraum durch das Ligamentum longitudinale posterius begrenzt, nach

dorsal durch das Ligamentum flavum [Waurick & Van Aken 2010]. Lateral liegen die Pediculi der Wirbelbögen und die Foramina intervertebralia, welche eine Verbindung zum paravertebralen Raum darstellen [Fink 2018; Waurick & Van Aken 2010]. Der Abstand zwischen Dura mater und Ligamentum flavum variiert in den verschiedenen Abschnitten des Spinalkanals zwischen 2 mm im oberen Thoraxbereich und 5-6 mm im Lumbalbereich [Waurick & Van Aken 2010]. Der Epiduralraum enthält Fett und Bindegewebe, Arterien und venöse Gefäßplexus sowie Lymphgefäße und die von Dura ummantelten hinteren und vorderen Spinalnervenzweige, welche sich in den Foramina intervertebralia zu den Spinalnerven vereinigen [Fink 2018; Waurick & Van Aken 2010]. Im Epiduralraum besteht ein Unterdruck mit einer stärkeren Ausprägung im thorakalen als im lumbalen Bereich [Waurick & Van Aken 2010].

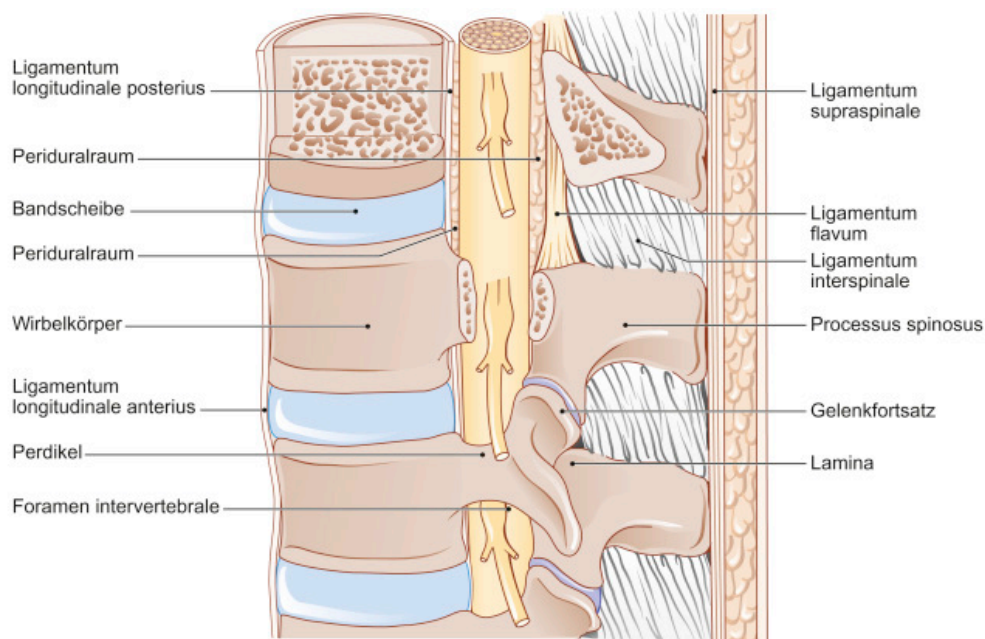


Abbildung 1: Begrenzungen des Epiduralraums

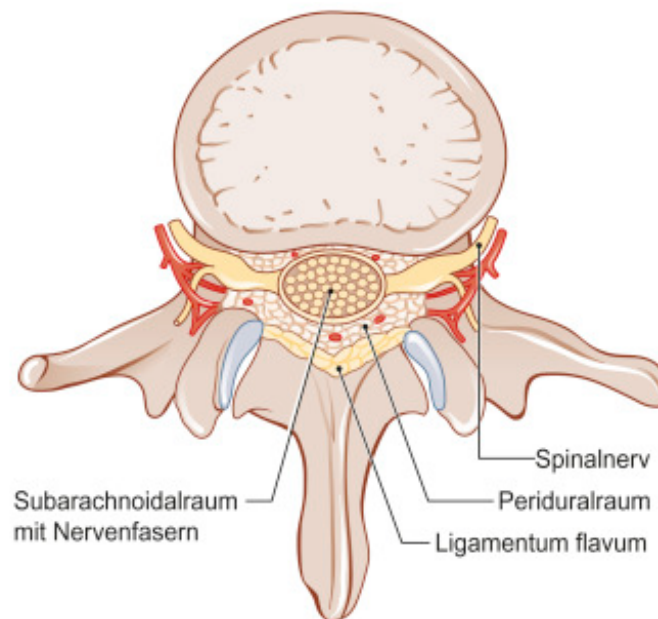


Abbildung 2: Epiduralraum mit Ligamentum flavum im Querschnitt

1.4.3 Ausbreitung und Qualität der Blockade

Die Ausbreitung des Lokalanästhetikums im Epiduralraum unterliegt unterschiedlichen Mechanismen. Dazu zählen die Resorption des Lokalanästhetikums über die Epiduralvenen und die laterale Perfusion durch die Foramina intervertebralia mit Blockade der Spinalnerven [Waurick & Van Aken 2010]. Hierbei breitet sich ein kleiner Teil zentripetal zum Rückenmark aus [Waurick & Van Aken 2010]. Außerdem diffundiert Lokalanästhetikum durch die Duramanschette der Spinalnervenzwurzeln, gelangt so in den mit Liquor gefüllten Subarachnoidalraum und bewirkt dort eine Nervenwurzelblockade [Waurick & Van Aken 2010].

Abhängig vom Myelinisierungsgrad der unterschiedlichen Nervenfasertypen findet eine zeitlich und örtlich dissoziierte Blockade statt [Waurick & Van Aken 2010]. Je geringer der Myelinisierungsgrad der Fasern, desto schneller tritt die Blockade ein und desto größer ist ihre Ausbreitungshöhe. Zunächst tritt

eine Blockade sympathischer Fasern ein gefolgt von sensiblen und zuletzt motorischen Fasern. In gleicher Weise erreicht die sympathische Blockade ein höheres Niveau als die sensible Blockade, welche ihrerseits die motorische Blockade um einige Segmente übersteigt [Waurick & Van Aken 2010]. Insgesamt steigt die Anästhesieausbreitung mit zunehmenden Volumen der applizierten Lokalanästhetikalösung [Fink 2018].

1.4.4 Punktionstechnik

Nach erfolgter Aufklärung, Anlage eines venösen Zugangs und Anschluss des Basismonitorings wird der Patient zumeist in maximaler Kyphosierung sitzend oder in Seitenlage positioniert [Bucher 2017]. Die Punktionshöhe wird in Abhängigkeit von der Operation gewählt. Die Anlage des Katheters erfolgt unter aseptischen Kautelen (Mund-Nasen-Schutz, Haarschutz, steriler Kittel, sterile Handschuhe) [Kerwat et al 2015]. Das Punktionsgebiet wird großflächig desinfiziert und mittels Lochtuch steril abgedeckt [Standl & Gottschalk 2007]. Zur Punktion wird bevorzugt eine Tuohy-Nadel mit atraumatischem Schliff verwendet, um versehentliche Durapunktionen zu vermeiden [Fink 2018]. Nach Oberflächen- und Infiltrationsanästhesie der Punktionsstelle wird die Tuohy-Nadel mit innen liegendem Mandrin in das Ligamentum interspinale vorgeschoben [Standl & Gottschalk 2007]. Die Identifizierung des Epiduralraums erfolgt zumeist mittels Widerstandsverlustmethode oder der Methode des „hängenden Tropfens“. Bei der Widerstandsverlustmethode („loss of resistance“) wird der Mandrin aus der Tuohy-Nadel entfernt und eine mit steriler Kochsalzlösung gefüllte Spritze aufgesetzt [Fink 2018]. Darauf folgt ein vorsichtiges Verschieben durch die Bandstrukturen unter Druck auf den Stempel [Craß et al. 2019]. Der plötzliche Widerstandsverlust bei Durchdringen des Ligamentum flavum zeigt die korrekte Positionierung im Epiduralraum an. Die Methode des „hängenden Tropfens“ nutzt den im Epiduralraum herrschenden negativen Druck aus [Fink 2018]. So werden bei

Erreichen des Epiduralraums einige an der Kanüle „angehängte“ Tropfen Kochsalzlösung eingesogen [Fink 2018]. Üblicherweise befindet sich der Epiduralraum in 4-6 cm Entfernung von der Haut [Fink 2018]. Der Katheter kann 3-5 cm im Epiduralraum vorgeschoben werden [Fink 2018]. Zum Ausschluss einer intravasalen oder intrathekalen Fehllage folgt eine Aspirationskontrolle und die Applikation einer Testdosis Lokalanästhetikum über den Katheter [Waurick & Van Aken 2010]. Bei korrekter epiduraler Positionierung können Katheter und Filter mit der PCEA-Pumpe konnektiert und schließlich fraktioniert eine Wirkdosis gegeben werden.

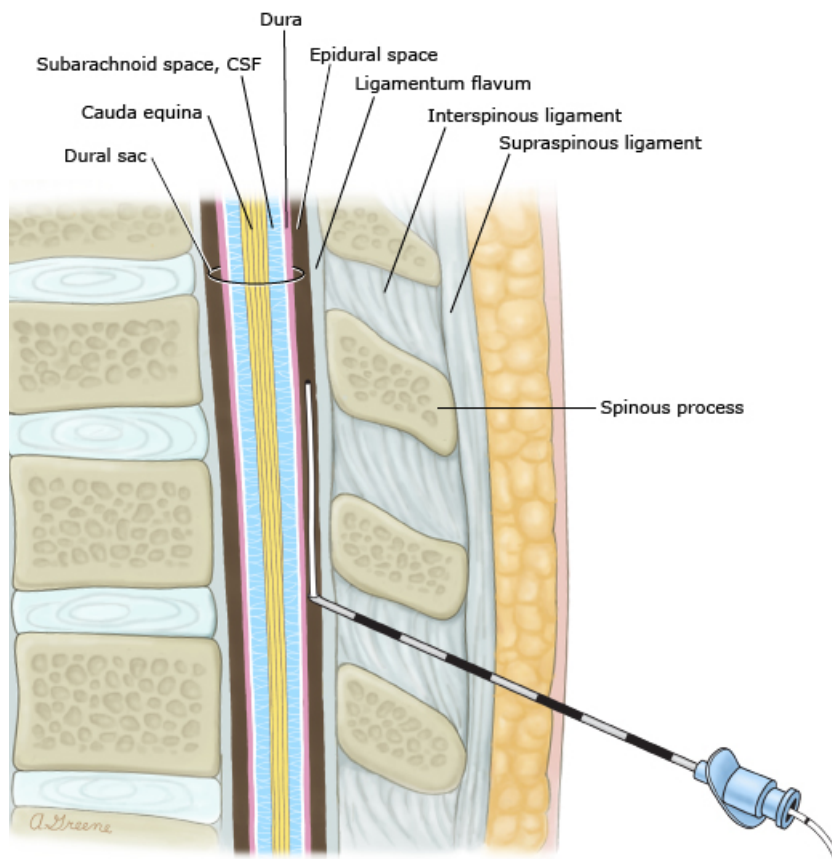


Abbildung 3: Epiduralkatheteranlage

1.4.5 Kontraindikationen

Absolute Kontraindikationen [Olawin & Das 2019; Pogatzki-Zahn 2013, Waurick & Van Aken 2014]:

- Ablehnung durch den Patienten
- Infektion im Bereich der Punktionsstelle
- Erhöhter intrakranieller Druck
- Lokalanästhetika-Allergie
- operative Notfälle (Zeitbedarf für die Katheterplatzierung mindestens 15 Minuten)

Relative Kontraindikationen [Waurick & Van Aken 2014; Beland et al. 1997; Olawin & Das 2019; Fink 2018; Pogatzki-Zahn 2013]:

- Mangelnde Kooperation des Patienten und Lagerungsschwierigkeiten
- Generalisierte Infekte, Sepsis
- Gerinnungsstörungen
- Neurologische Vorerkrankungen
- Deformitäten der Wirbelsäule
- Unkorrigierte Hypovolämie
- Kardiale Vitien mit Rechts-links Shunts
- Hochgradige Mitral- und Aortenklappenstenose

1.4.6 Nebenwirkungen und Komplikationen

1.4.6.1 Akzidentelle Durapunktion und totale Spinalanästhesie

Die akzidentelle Duraperforation ist eine häufige Komplikation der Epiduralanästhesie [Gurudatt 2014]. In einer prospektiven Datenbankanalyse mit 18 925 Patienten zeigten Pöpping et al. eine Inzidenz der akzidentellen Duraperforation von 0,81% thorakal und 1,02% lumbal [Pöpping et al. 2008]. In der geburtshilflichen Anästhesie variieren die Angaben zwischen 0,15% und 1,5% [Buddeberg et al. 2019]. Laut einer Metaanalyse von Choi et al beträgt das Risiko gebärender Frauen 1,5% [Choi et al. 2003]. Bei Verwendung großlumiger Tuohy-Nadeln kommt es bei 70–100% aller betroffenen Patienten meist 24–48h nach Duraperforation zu einem lageabhängigen Kopfschmerz, der vorwiegend okzipital und beidseits frontal lokalisiert ist [Fink 2018; Radke & Radke 2013]. Als Ursachen diskutiert werden der anhaltende Liquorverlust über die Perforationsstelle und eine Erhöhung des intrazerebralen Drucks [Waurick & Van Aken 2010]. Die versehentliche subarachnoidale Injektion des Lokalanästhetikums bei unbemerkter Duraperforation kann zu einer sog „totalen Spinalanästhesie“ führen [Fink 2018]. Dabei kommt es mit Ausbreitung der Blockade über das vierte thorakale Segment hinaus zu einem Ausfall der Nervi accelerantes mit konsekutiver Bradykardie, über das erste thorakale Segment hinaus zu einer vollständigen Sympatikusblokade mit ausgeprägter Hypotension und bei Überschreiten der segmentalen Blockade über das vierte Cervikalsegment hinaus zu einer Phrenicusparesis mit Ausfall der Zwerchfellatmung, also gravierenden respiratorischen und kardiozirkulatorischen Folgen [Fink 2018; Waurick & Van Aken 2010].

1.4.6.2 Gefäßpunktion und Epiduralhämatom

Die akzidentielle Punktion einer Periduralvene tritt relativ häufig auf und ist ungefährlich, wenn sie rechtzeitig festgestellt wird [Fink 2018]. Wird Lokalanästhetikum jedoch versehentlich intravasal injiziert kann dies eine Lokalanästhetikaintoxikation mit schweren zerebralen (Krampfanfälle, Bewusstlosigkeit) und kardiozirkulatorischen (Herzrhythmusstörungen, arterielle Hypotonie, Herzstillstand) Auswirkungen zur Folge haben [Waurick & Van Aken 2010]. Selten kann es durch die Verletzung einer epiduralen Vene zu einem Epiduralhämatom kommen [Li et al. 2010; Fink 2018]. Eine retrospektive Studie aus Schweden fand eine Inzidenz neuroaxialer Hämatome von 1:18.000 [Kessler 2011; Moen et al. 2004]. Begünstigende Faktoren sind Gerinnungsstörungen, eine Antikoagulantientherapie, hohes Lebensalter, das weibliche Geschlecht, eine Niereninsuffizienz und Mehrfachpunktionen [Kessler 2011]. Deshalb ist auf eine ausreichende Gerinnung sowohl bei der Anlage als auch bei Entfernung des Katheters zu achten [Waurick et al. 2014]. Bei Kompression des Rückenmarks durch das entstandene Hämatom besteht die Gefahr einer Paraplegie [Fink 2018]. Symptome sind starke Rückenschmerzen, sowie sensorische und motorische Ausfallerscheinungen im Bereich der Beine [Li et al. 2010].

1.4.6.3 Infektionen

Das Risiko einer Katheter-assoziierten Infektion wird in der Literatur zwischen 0,8% und 4,9% angegeben [Bomberg et al. 2018]. Epidurale Abszesse treten mit einer Inzidenz von 0,2-1,2 : 10 000 Patienten deutlich seltener auf [Grewal et al. 2006]. Als Risikofaktoren für das Auftreten eines epiduralen Abszesses gelten Immunsuppression, Mehrfachpunktionen der Haut bei schwieriger Katheteranlage und eine Liegedauer von mehr als 4 Tagen [Waurick & Van Aken 2010]. Als häufigster Erreger wurde *Staphylococcus aureus* identifiziert

[Kindler 1998]. Klinische Symptome sind Rückenschmerzen, Fieber und neurologische Ausfallerscheinungen [Grewal et al. 2006]. Selten treten alle 3 Symptome zusammen auf, wobei sich Rückenschmerzen und Fieber eher früh und neurologische Ausfallerscheinungen meist spät manifestieren [Pogatzki-Zahn 2013]. Bleibende neurologische Defizite sind bei schneller und adäquater Reaktion selten [Brull et al. 2007; von Hösslin et al. 2016].

1.4.6.4 Hypotension

Durch die Blockade präganglionärer Sympathikusfasern kommt es zu einer Vasodilatation oder Hypotonie, welche oft mit einer reflektorischen Tachykardie vergesellschaftet ist. Bei ausgeprägter Sympathikolyse kann es allerdings selten auch zu einer reflektorischen Bradykardie kommen (Bezold-Jarisch-Reflex) [Craß et al. 2019]. Da die arterielle Hypotension hauptsächlich durch das Lokalanästhetikum verursacht wird, ist Kombination mit einem epiduralen Opioid zur Reduzierung der Lokalanästhetikamenge sinnvoll [Pöpping et al. 2014]. Meist tritt die Hypotonie innerhalb der ersten 20 min nach Injektion des Lokalanästhetikums auf, jedoch kann es auch im späteren Verlauf zu Blutdruckabfällen kommen [Fink 2018]. Mögliche Folgen einer unbehandelten Hypotonie sind Übelkeit und Erbrechen, sowie eine gestörte postoperative Mobilisierung [Gramigni et al. 2013; Waurick & Van Aken 2010].

1.4.6.5 Neurologische Komplikationen

Die Inzidenz neurologischer Schäden aufgrund einer Epiduralanästhesie ist sehr niedrig und wird in der Literatur zwischen 0,0007-0,1% angegeben [Doctor et al. 2014]. Dazu zählen nach einer großen retrospektive Studie aus Schweden [Moen et al. 2004] :

- Spinales Hämatom
- Cauda-equina-Syndrom
- Eitrige Meningitis
- Epiduraler Abzess
- Traumatische Rückenmarksläsion
- Intrakranielles subdurales Hämatom
- Parese

Ursächlich ist vermutlich eine Verletzung des Rückenmarks oder der Nervenwurzeln durch direkte traumatische Schädigung, Einblutungen in den Spinalkanal oder die injizierten Medikamente [Fink 2018]. Zudem kommen eine bakterielle Kontamination des Rückenmarks (durch verunreinigte Instrumente oder Medikamente) oder Durchblutungstörungen (durch eine persistierende Hypotonie oder den Zusatz von Vasokonstriktoren zur LA-Lösung) in Frage [Fink 2018]. Jedoch ist die Epiduralanästhesie nicht für jede auftretende neurologische Komplikation kausal. Auch eine Exazerbation vorstehender neurologischer Erkrankungen durch die Allgemeinanästhesie und das chirurgische Trauma sind mögliche Ursachen [Waurick & Van Aken 2010].

1.4.6.6 Übelkeit, Erbrechen, Ileus

Gastrointestinale Befindlichkeits- und Funktionsstörungen können durch die Epiduralanalgesie sowohl bedingt, als auch- verglichen mit Allgemeinanästhesie- günstig beeinflusst werden.

Neben postoperativen Schmerzen zählen postoperative Übelkeit und Erbrechen („PONV“) mit einer Inzidenz von 20-40% zu den häufigsten und von den Patienten als am unangenehmsten empfundenen Beschwerden nach einer Operation in Allgemeinanästhesie, insbesondere auch nach abdominalchirurgischen Eingriffen [Cao et al. 2017; Kovac 2000]. Schwerwiegende Komplikationen wie Hypoxie, Aspirationspneumonie, Verletzungen im Bereich der Atemwege und Kreislaufkomplikationen sind selten [Rüsch et al. 2010]. PONV kann darüber hinaus zu einer Verlängerung des Aufwachraumaufenthaltes [Edler et al. 2007], sowie zu einer verzögerten Genesung und Krankenhausentlassung führen [Cao et al. 2017]. Diese Aspekte sind neben der Beeinflussung des Patientenwohls auch von ökonomischer Relevanz.

Zu den Risikofaktoren für PONV zählen:

Gruppe	Risikofaktor
patientenbedingt	weibliches Geschlecht Anamnese von PONV Reisekrankheit Nichtraucherstatus
anästhesiebedingt	Volatile Anästhetika Anästhesiedauer (Risikozunahme alle 30min um ca. 60 relative %) Lachgas
operationsabhängig	Art der Operation
allgemein	Opioidgabe postoperativ Opioidgabe intraoperativ

Abbildung 4: Risikofaktoren PONV

Wenngleich PONV multifaktoriell bedingt ist, zählen Opioide zu den stärksten emetogenen Faktoren [Apfel & Roewer 2004]. Eine Studie von Roberts et al. [2005] zeigte den dosisabhängigen Zusammenhang zwischen postoperativer Opioidgabe und PONV. Regionalanästhesieverfahren sind im Vergleich zu einer Allgemeinanästhesie mit einem geringeren PONV-Risiko assoziiert [Rüsch et al. 2010].

Verschiedene Studien zeigten eine erhöhte PONV-Inzidenz nach großen gynäkologischen Eingriffen wie z. B. der abdominalen Hysterektomie oder Wertheimoperation [Apfel et al. 2012; Haigh et al. 1993; Lerman 1992; Riley et al. 1998]. Ursächlich ist wahrscheinlich das 3-fach erhöhte PONV-Risiko bei weiblichem Geschlecht als bedeutsamster patientenspezifischer Risikofaktor, sowie die lange Operationsdauer [Apfel et al. 2012; Apfel & Roewer 2004].

Eine weitere häufige Komplikation nach viszeralchirurgischen Eingriffen ist der Ileus [Vilz et al. 2017]. Die Pathophysiologie des postoperativen Ileus ist multifaktoriell und beinhaltet pharmakologische, neuronale und immunvermittelte Mechanismen [Stakenborg et al. 2017]. Bedeutsame ätiologische Faktoren sind das operative Trauma und die postoperative Opioidgabe [Vilz et al. 2017]. Die intra- und postoperative epidurale Lokalanästhetikaapplikation kann durch eine Blockade nozizeptiver Afferenzen und sympathischer Efferenzen zu einer Senkung des Schmerzes und perioperativen Opioidbedarfs und folglich einer Reduktion der PONV-Rate und besseren Magendarmperistaltik beitragen [Jørgensen et al. 2001]. Hierbei geht die früh einsetzende Peristaltik nicht mit einer höheren Rate an Anastomoseninsuffizienzen einher [Listing & Pöpping 2018; Wang et al. 2017].

1.4.6.7 Pruritus

Pruritus ist eine unangenehme Empfindung der Haut, welche ein Verlangen nach Kratzen auslöst und teilweise als störender empfunden wird als der Schmerz selbst [Szarvas et al. 2003]. Die Prurituzinzidenz bei einer PCEA mit Lokalanästhetikum und Opioid liegt bei etwa 16 % [Dolin & Cashman 2005]. Diese ist abhängig vom epidural applizierten Opioid und seiner Dosis, sowie von Alter und Geschlecht (weiblich > männlich) [Kumar & Singh 2013; Bürkle 2010]. Der genaue Wirkmechanismus des opioidinduzierten Pruritus nach epiduraler Applikation ist nicht bekannt [Szarvas et al. 2003]. Ätiologisch diskutiert werden die Aktivierung bestimmter Hirnareale sowie die Freisetzung von Serotonin und Prostaglandinen [Pogatzki-Zahn 2013]. Durch Weglassen epiduraler Opioide und der Gabe von Opioidrezeptor-Antagonisten wie Naloxon, Naltrexon und Nalbuphin kann der Pruritus therapiert werden [Schmelz 2009]. Da Histamin in der Genese nicht beteiligt ist, sind Antihistaminika therapeutisch nicht oder nur wenig wirksam [Kumar & Singh 2013; Szarvas et al. 2003].

1.4.6.8 Miktionsstörung

Während bei lumbaler Epiduralanalgesie Lokalanästhetika bedingte Miktionsstörungen durch eine Hemmung des parasympathischen Plexus sacralis (S2-4) häufig sind, treten sie bei einer thorakalen Epiduralanalgesie eher selten auf [Pogatzki-Zahn 2013]. Ist die Blockade auf thorakale Segmente begrenzt, so sind Miktionsstörungen Folge einer opioidabhängigen Detrusorhypertonie [Bürkle 2010; Pogatzki-Zahn 2013].

1.4.6.9 Motorische Beeinträchtigungen

Um eine frühe postoperative Mobilisierung zu gewährleisten, gilt es, motorische Blockaden möglichst zu vermeiden. Daher sollte sich die postoperative Epiduralanalgesie idealerweise auf die Blockade sensibler und autonomer Nervenfasern beschränken [Angster 2019]. In der Literatur wird eine Inzidenz motorischer Beeinträchtigungen von 0,5-8 % angegeben [Kessler 2011]. Wesentliche Einflussfaktoren sind die Konzentration des verwendeten Lokalanästhetikums und die Punktionshöhe [Kessler 2011]. So treten motorische Blockaden vor allem nach lumbaler Epiduralanalgesie auf [Kessler 2011; Pöpping et al. 2008]. Eine plötzliche Zunahme der motorischen Blockade und das Auftreten neurologischer Symptome weisen auf ein epidurales Hämatom oder eine spinale Kathetermigration hin [Pogatzki-Zahn 2013]. In diesem Falle ist eine schnelle Diagnosestellung (MRT) zum Nachweis beziehungsweise zum Ausschluss einer epiduralen Raumforderung erforderlich [Waurick et al. 2014].

1.4.7 Verwendete Substanzen

1.4.7.1 Epidural applizierte Lokalanästhetika

Lokalanästhetika werden zur epiduralen Applikation oft mit Opioiden kombiniert, um die Analgesie zu vertiefen und substanzspezifische Nebenwirkungen durch Reduktion der Einzelsubstanzen zu senken [Pogatzki-Zahn 2013]. Ihre analgetische Wirkung entfalten sie über eine reversible Blockade spannungsabhängiger Natriumkanäle mit Inhibition von Aktionspotentialen im dorsalen Rückenmark [Farquhar-Smith & Chapman 2012]. Abhängig von der Konzentration der verwendeten Lokalanästhetika ist eine differenzierte Blockade sensorischer und motorischer Nervenfasern möglich. Unter Verwendung niedriger Konzentrationen (z. B. 0,125% Bupivacain oder 0,2% Ropivacain) kann eine rein sympathisch-sensorische Blockade für die postoperative Schmerztherapie erzielt werden, für eine zusätzliche intraoperative motorische Blockade werden höhere Konzentrationen benötigt (z. B. Bupivacain 0,5% oder Ropivacain 0,75%) [Fink 2018]. Eine isolierte motorische Blockade ist hingegen nicht möglich [Fink 2018]. Da Lokalanästhetika nicht nur sensible und motorische, sondern auch vegetative Fasern blockieren kann als unerwünschter Nebeneffekt eine orthostatische Hypotension resultieren [Farquhar-Smith & Chapman 2012].

Zur Epiduralanästhesie werden vor allem die langwirksamen Lokalanästhetika Bupivacain und Ropivacain eingesetzt [Standl & Gottschalk 2007]. Sie gehören zu der Pipicoloxylididgruppe und verfügen über ähnliche pharmakokinetische Eigenschaften [Graf & Niesel 2010]. So konnten bisher keine signifikanten Unterschiede der beiden Lokalanästhetika hinsichtlich Wirkeintritt, Wirkungsdauer und sensibler Blockade festgestellt werden [Hansen 2004; Graf & Niesel 2010]. Jedoch verfügt Ropivacain über eine geringere Lipidlöslichkeit als Bupivacain und kann myelinisierte A-Fasern (motorische Fasern) deshalb weniger gut durchdringen [Simpson et al. 2005]. Dies scheint zu einer

geringeren Blockade der motorischen Nervenfasern unter der Verwendung von Ropivacain zu führen [Hansen 2004]. Besonders in der Geburtshilfe und postoperativen Schmerztherapie kann dieser Aspekt von Vorteil sein [Graf & Niesel 2010]. Zudem weist Ropivacain im Vergleich zu Bupivacain eine geringere Kardiotoxizität auf und kann somit in höheren Konzentrationen zur Epiduralanästhesie eingesetzt werden [Graf & Niesel 2010]. Andere verwendete Lokalanästhetika sind Lidocain, Mepivacain, Prilocain und Levobupivacain [Fink 2018].

1.4.7.2 Epidural applizierte Opioide

Die kombinierte Gabe von Lokalanästhetika und Opioide resultiert in einer besseren postoperativen Analgesie und einem reduzierten Schmerzmittelverbrauch verglichen mit einer alleinigen Lokalanästhetikagabe. Bei epiduraler Injektion durchdringt ein Teil des Opioids die Dura mater und die Arachnoidea, um durch den Liquor cerebrospinalis und die Pia mater in das Rückenmark zu gelangen [Bürkle 2010]. Zugleich wird das Opioid über das epidurale Fettgewebe und die Venenplexus in den systemischen Kreislauf aufgenommen [Schäfer & Zöllner 2019]. Auf diese Weise erreichen die Opioide Rezeptoren des Gehirns und des Rückenmarks [Bürkle 2010]. Hauptwirkort sind Opioidrezeptoren in der Substantia gelatinosa des Rückenmarkhinterhorns [Standl & Gottschalk 2007]. Dort hemmen sie selektiv die synaptische Überleitung afferenter Schmerzimpulse aus der Peripherie [Standl & Gottschalk 2007]. Gegenüber den Lokalanästhetika beeinflussen epidurale Opioide Motorik, Sensibilität, Propriozeption und vegetative Funktionen nur geringfügig [Angster & Hainsch-Müller 2005]. Dies erleichtert die postoperative Mobilisierung und mindert die Gefahr orthostatischer Hypotensionen [Angster 2019].

In Deutschland sind zur epiduralen Anwendung Sufentanil und Morphin zugelassen [Pogatzki-Zahn 2013]. Wirkeintritt, Ausbreitung und Wirkdauer der Analgesie werden vor allem durch die Lipidlöslichkeit der Opioide bestimmt [Farquhar-Smith & Chapman 2012]. Die hydrophilen Eigenschaften des Morphins bedingen eine verzögerte Analgesie mit langer Wirkdauer und großer Ausdehnung durch rostrale und kaudale Ausbreitung im Liquor cerebrospinalis [Farquhar-Smith & Chapman 2012; Waurick & Van Aken 2010]. Zwar erreichen daher schon geringe Dosierungen ausgedehnte Bereiche der spinalen grauen Substanz, jedoch resultiert dies auch in einer schlechten Steuerbarkeit des Morphins und der Gefahr einer spät einsetzenden Atemdepression mit einer Inzidenz von 1:1200 (2-12 Stunden nach Morphinapplikation) [Waurick & Van Aken 2010; Pogatzki-Zahn 2013; Schäfer & Zöllner 2019)].

Sufentanil ist mit einer 5–10-fach höheren analgetischen Potenz als Fentanyl und 500–1000-fach höheren als Morphin das stärkste klinisch angewendete Opioid [PubChem 2019]. Verglichen mit Morphin und Fentanyl ist Sufentanil lipophiler und hat eine höhere Affinität zum μ -Rezeptor, welche positiv mit der Analgesietiefe korreliert [Grass 1992; Bürkle 2010]. Die hohe Lipidlöslichkeit des Sufentanils geht aufgrund einer besseren Diffusion in das neurale Gewebe und einer besseren Aufnahme in das lipidreiche Hinterhorn des Rückenmarks mit einem schnellen Wirkeintritt und einer kürzeren Wirkdauer einher [Armstrong & Fernando 2016; Farquhar-Smith & Chapman 2012]. Seine Wirkung setzt wenige Minuten nach epiduraler Applikation ein und hat eine Eliminationshalbwertszeit von 2 h [Bürkle 2010]. Die Wirkdauer des epidural applizierten Sufentanils (4-6 h) liegt zwischen der des Fentanyls (1-2 h) und Morphins (14-26 h) [Bürkle 2010]. Seine gute Steuerbarkeit beruht auf der schnellen Plasma-Clearance, welche eine gefährliche Konzentrationserhöhung verhindert [Bürkle 2010]. Zudem bedingt die rasche Aufnahme des Sufentanils in das Rückenmark eine hohe Clearance aus dem

Liquor und begrenzt somit seine rostrale Migration [Pogatzki-Zahn 2013]. Verglichen mit dem weniger lipophilen Morphin kommt es dadurch seltener zu späten Atemdepressionen [Pogatzki-Zahn 2013]. Jedoch besteht die Gefahr einer frühen Atemdepression (innerhalb 4 min bis 4 h nach Applikation) durch systemische Resorption des Sufentanils [Angster & Hainsch-Müller 2005; Pogatzki-Zahn 2013].

Klassische Nebenwirkungen der epiduralen Opioidtherapie sind Übelkeit und Erbrechen, Sedierung, Pruritus, Miktionsstörungen sowie gastrointestinale Motilitätsstörungen. Übelkeit und Erbrechen, Hypotension, Sedierung und die frühe Atemdepression treten dosisabhängig auf und scheinen auf einer vaskulären Aufnahme des Opioids zu basieren [Armstrong & Fernando 2016].

1.5 Systemische Analgesie

1.5.1 Systemische Nichtopioidanalgetika

Im Sinne eines multimodalen Analgesiekonzeptes wird die Epiduralanalgesie heutzutage mit der systematischen Gabe von NSAIDs und anderen Nichtopioidanalgetika (NOPAN) kombiniert. Die analgetische Effektivität dieser Analgetika ist jedoch begrenzt. NOPAN wirken hauptsächlich an den peripheren Nozizeptoren, jedoch auch auf zentraler Ebene [Fink 2018]. Zur postoperativen Schmerztherapie eignen sich saure NOPANs (Diclofenac, Ibuprofen, Ketoprofen), nicht saure NOPANs (Metamizol, Paracetamol), sowie selektive COX-2-Hemmer (Parecoxib) [Angster & Hainsch-Müller 2005].

Die sauren NOPANs bewirken über eine Hemmung der Zykllooxygenasen COX-1 und COX-2 eine verminderte Prostaglandinsynthese mit Begrenzung peripherer und zentraler Sensibilisierungsmechanismen. Ibuprofen ist bei guter analgetischer Wirksamkeit mit einer vergleichsweise geringen

Nebenwirkungsrate assoziiert [Fink 2018]. Die Einzeldosis beträgt bei normalgewichtigen Erwachsenen 0,2-0,8g alle 4-6h bei einer Tageshöchstdosis von 2,4g [Brack & Schäfer 2019]. Wichtige Nebenwirkungen des Ibuprofens sind unter anderem Störungen der Blutgerinnung mit vermehrtem Blutungsrisiko, gastrointestinale Ulzera, Übelkeit und Erbrechen, sowie Störungen der Nierenfunktion [Bushra & Aslam 2010; Xu et al. 2016].

Da die sogenannten Coxibe überwiegend die Cyclooxygenase-2 hemmen, treten Magen-Darm-Ulzera verglichen mit den nichtselektiven Hemmern dieses Enzyms (NSAIDs) seltener auf [Fink 2018]. Deshalb sind sie bei rezidivierenden Magen-Darm-Beschwerden und Magen-Darm-Ulzera indiziert [Angster & Hainsch-Müller 2005]. Ursächlich für ein erhöhtes Myokard- und Schlaganfallrisiko unter der Verwendung von Coxiben ist vermutlich die Produktionshemmung des antithrombotisch wirksamen Prostazyklins [Angster & Hainsch-Müller 2005].

Nicht saure NOPANs entfalten ihre Wirkung über eine Aktivierung des deszendierenden schmerzhemmenden Systems [Angster & Hainsch-Müller 2005]. Metamizol verfügt über die höchste analgetische Potenz unter den NOPAN. Da es nicht nur analgetisch und antipyretisch, sondern auch spasmolytisch wirkt, eignet es sich besonders zur Behandlung viszeral-spastischer Schmerzen [Angster & Hainsch-Müller 2005]. Bei oraler oder intravenöser Gabe können 4-5x täglich 0,5-1 g gegeben werden [Angster & Hainsch-Müller 2005]. Während Metamizol die Magen-Darm-Schleimhaut und die Thrombozytenaggregation weitgehend unbeeinflusst lässt, besteht die Gefahr der sehr selten auftretenden allergischen Agranulozytose [Fink 2018; Ibáñez et al. 2005]. Trotz der möglichen Komplikation einer Agranulozytose weist Metamizol verglichen mit anderen Nichtopioidanalgetika ein günstigeres Nutzen-Risiko-Verhältnis auf [Stamer 2019].

1.5.2 Systemische Opioide

Als „Durchbruchschmerz“ wird eine vorübergehende Verschlimmerung des Schmerzes bei unzureichender/abflauender Wirksamkeit der postoperativen Analgesie bezeichnet. Zur Behandlung von Durchbruchschmerzen unter einer laufenden Epiduralanalgesie werden unretardierte, rasch anflutende Opioide verwendet. Dazu zählen die schwachen Opioide Tramadol und Tilidin und die starken Opioide Hydromorphon, Morphin, Oxycodonhydrochlorid und Piritramid in oraler bzw. parenteraler Darreichungsform [“S3-Leitlinie ‘Behandlung akuter perioperativer und posttraumatischer Schmerzen’ 2007]. In Deutschland wird bevorzugt der reine μ -Rezeptor-Agonist Piritramid intravenös injiziert (relative Wirkstärke 0,7 verglichen mit Morphin) [“S3-Leitlinie ‘Behandlung akuter perioperativer und posttraumatischer Schmerzen’ 2007].

Die starke analgetische Potenz des Piritramids geht im Vergleich zum Morphin mit einer geringeren sedierenden und obstipierenden Wirkung bei ausgeprägter Kreislaufstabilität und mäßiger emetischer Potenz einher [Angster & Hainsch-Müller 2005]. Dementgegen können unter der Verwendung von Morphin stärker ausgeprägte Sedierungen und Obstipationen, sowie eine histamininduzierte Bronchokonstriktion auftreten [Angster & Hainsch-Müller 2005]. Opioidabhängige Nebenwirkungen wie Übelkeit, Erbrechen, Darmmotilitätsstörungen, Harnverhalt, Juckreiz, Sedierung und Atemdepression [Spacek 2013] treten dosisabhängig und bei zu schneller Infusion auf [Angster & Hainsch-Müller 2005].

1.6 Programmierte intermittierende epidurale Bolusapplikation

Relevante Vorteile der Epiduralanalgesie gegenüber systemischen Analgesieverfahren sind weithin belegt [Block et al. 2003] . Jedoch birgt die kontinuierliche epidurale Lokalanästhetikainfusion im Vergleich mit einer nicht-neuroaxialen Analgesie auch das Risiko einer motorischen Blockade mit Beeinträchtigung der Mobilität [George et al. 2013]. Dieser Aspekt ist besonders in der Geburtshilfe von höchster Bedeutung, da eine muskuläre Schwäche in der Austreibungsperiode möglicherweise mit einem erhöhten Risiko instrumenteller Entbindungen assoziiert ist [George et al. 2013]. Unter der Vorstellung, eine möglichst gute Analgesiequalität mit möglichst geringen Lokalanästhetikamengen zu erreichen, wurde die kontinuierliche, epidurale Infusion (CEI) in der Geburtshilfe zur programmierten intermittierenden epiduralen Bolusapplikation (PIEB) weiterentwickelt und technisch realisiert. Im PIEB-Modus wird die kontinuierliche Basalrate durch eine automatisierte Bolusapplikation in regelmäßigen Zeitintervallen ersetzt.

Bei beiden Modi besteht die Möglichkeit, dass der Patient sich eigenständig zusätzliche LA-Boligaben verabreichen kann (sog. Patientenkontrollierte epidurale Analgesie, PCEA-Bolus, vgl. Abbildung 5). Diese Option ist in Kombination mit der CEI der gegenwärtig weltweit am häufigsten eingesetzte Modus bei elektronisch gesteuerten Pumpensystemen für die epidurale Analgesie.

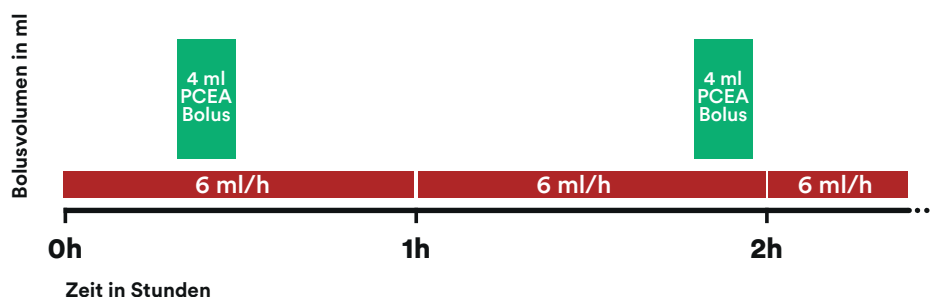
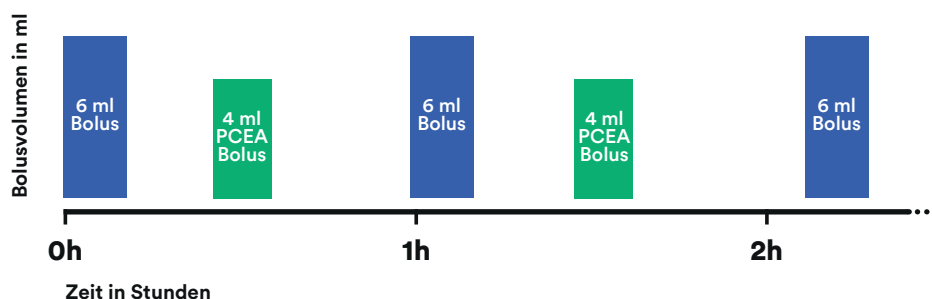
CEI-Modus**PIEB-Modus**

Abbildung 5: Vergleich CEI- und PIEB-Modus

1.7 Studienlage

Zur geburtshilflichen Analgesie wurden bereits zahlreiche klinische Studien mit einem Vergleich von PIEB- und CEI-Modus publiziert und in zwei Metaanalysen zusammengefasst. Die Metaanalyse von George et al. aus dem Jahr 2013 umfasst 9 randomisierte klinische Studien. Bei 344 Patientinnen wurde PIEB und bei 350 Patientinnen CEI angewendet (mit oder ohne PCEA). In einer neueren Metanalyse von Xu et al. aus dem Jahr 2019 wurden 11 Studien mit 650 Patientinnen mit CEI+PCEA und 717 Patientinnen mit PIEB+PCEA eingeschlossen. Verglichen mit der CEI zeigte der PIEB-Modus einen reduzierten Lokalanästhetikaverbrauch, eine kürzere Austreibungszeit und eine höhere mütterliche Zufriedenheit [George et al. 2013; Xu et al. 2019]. Xu et al. [2019] fanden darüber hinaus eine geringe Inzidenz an Durchbruchschmerzen, instrumentellen Entbindungen und PCEA-

Anforderungen. Diese positiven Effekte der intermittierenden Bolusgabe basieren vermutlich auf einer besseren Ausbreitung der lokalanästhetischen Lösung im Epiduralraum und somit einer besseren sensorischen Blockade bei gleichzeitig unveränderter motorischer Blockade [Hogan 2002].

Die Effekte des PIEB-Modus bei anderen Indikationen sind bisher wenig erforscht. Eine klinische Studie von Kang et al. aus dem Jahr 2013 untersuchte die analgetische Effektivität des PIEB-Modus verglichen mit dem CEI-Modus nach Implantation einer Knie-Totalendoprothese bei 53 Patienten. Die Autoren fanden geringere Schmerzscores und Rescue-Medikationsgaben unter intermittierender Applikation bei gleicher Nebenwirkungsrate. Higashi et al. publizierten 2019 eine randomisierte, kontrollierte Studie mit 42 Patienten (CEI = 21; PIEB = 21) bei Periduralanalgesie nach Thoraxchirurgie. Die PIEB-Gruppe zeigte einen reduzierten Lokalanästhetikaverbrauch und weniger PCEA-Bolusgaben, jedoch auch signifikant mehr Hypotensionen.

In der gynäkologischen Chirurgie wurde der PIEB-Modus bisher in drei publizierten Studien untersucht. Duncan et al. stellten 1988 in ihrer klinischen Studie mit 48 Patientinnen erstmalig einen Vergleich von intermittierender und kontinuierlicher Basalmedikation ohne PCEA-Bolusfunktion nach großer gynäkologischer Abdominalchirurgie an. Sie fanden eine geringfügig bessere Analgesie, eine stärker ausgeprägte sensorische Blockade und einen reduzierten Bedarf an Rescue-Medikation bei gleicher Nebenwirkungsrate zugunsten von PIEB. Ueda et al. fanden 2005 in ihrer randomisierten, doppelblinden, klinischen Studie mit 16 gynäkologischen Patientinnen nach abdominalchirurgischen Eingriffen ebenfalls eine stärker ausgeprägte sensorische Blockade in der PIEB-Gruppe, jedoch keinen signifikanten Gruppenunterschied hinsichtlich Schmerzscores und Anzahl der Rescue-Medikationen. Die randomisierte, doppelblinde, klinische Studie von Satomi et al. aus 2018 ist die einzige bisher veröffentlichte Studie mit einem Vergleich von PIEB und CEI in Kombination mit PCEA nach gynäkologischer

Tumorchirurgie mit Laparotomie. Anhand von 29 Patientinnen mit CEI und 28 Patientinnen mit PIEB konnte ein reduzierter Lokalanästhetikaverbrauch und eine bessere Analgesie gezeigt werden.

1.8 Fragestellung

Gynäkologische Radikaloperationen in Laparotomie gehen mit starken perioperativen Schmerzen einher. Hierbei gilt die Epiduralanalgesie als Goldstandard zur perioperativen Schmerzbehandlung [Listing and Pöpping 2018]. In der geburtshilflichen Anästhesie hat sich der PIEB-Modus gegenüber der konventionell kontinuierlichen Applikation (CEI-Modus) des Schmerzmittels zur Wehenschmerzklinderung bereits als vorteilhaft erwiesen [George et al. 2013].

Die Wirksamkeit des PIEB-Modus nach großen gynäkologischen tumorchirurgischen Eingriffen unter kombinierter Allgemein- und Epiduralanästhesie ist bisher wenig untersucht. Die gegenwärtig einzige veröffentlichte Studie mit einem Vergleich von PIEB und CEI in Kombination mit PCEA nach gynäkologischer Tumorchirurgie mit Laparotomie gibt Hinweise auf einen reduzierten Lokalanästhetikaverbrauch und eine bessere Analgesie der PIEB-Gruppe verglichen mit der CEI-Gruppe [Satomi et al. 2018]. Während die Epiduralanalgesie zur Wehenschmerzklinderung zumeist nur wenige Stunden benötigt wird, beläuft sich die Therapiedauer nach großen gynäkologischen Tumoroperationen oft auf mehreren Tagen. Deshalb könnten sich der reduzierte Lokalanästhetikaverbrauch und resultierende protektive Effekte auf die postoperative Genesung bei diesen Eingriffen noch stärker manifestieren. Die aktuelle Datenlage erlaubt noch keine definitiven Rückschlüsse auf eine bessere Analgesie bei reduziertem Schmerzmittelverbrauch zugunsten des PIEB-Modus. Auch bezüglich des Einflusses der intermittierenden Applikation auf Nebenwirkungen der Epiduralanalgesie herrscht noch Unklarheit.

Zur Verbesserung der bislang schwachen Datenlage untersucht die vorliegende Studie die Effekte von PIEB versus CEI mit PCEA nach radikaler gynäkologischer Tumorchirurgie des Ovars und der Cervix. Nach unserer

Kenntnis ist dies ist die erstmals zu dieser Fragestellung durchgeführte Studie in Dreifach-Verblindung.

2 Material und Methoden

Die vorliegende Studie erfolgte nach erteilter Genehmigung des Studienprotokolls durch die Ethikkommission (Az.:119/16) der Philipps Universität Marburg. Die Studie ist eine klinische, prospektive, randomisierte Therapiestudie mit einem bereits zugelassenen Produkt. Es handelt sich um eine dreifach verblindete Studie, bei der die Studienteilnehmerinnen, Befunderheber und Datenauswerter verblindet waren. Der Erhebungszeitraum erstreckte sich von Januar 2017 bis November 2017. Die schriftliche Einwilligung nach erfolgter Aufklärung war Voraussetzung zur Teilnahme an der Studie. Diese wurde in Einklang mit den Prinzipien der Deklaration von Helsinki durchgeführt und im Studienregister „ClinicalTrials.gov“ unter der ID NCT03378804 registriert (20.12.2017).

Die hier vorliegende Arbeit wertet dabei die Subgruppe des gynäkologischen Patientenkollektivs aus. Für die gesamte Studienpopulation (Abdominalchirurgische & gynäkologische Tumorchirurgie) sei auf die publizierte Originalarbeit verwiesen [Wiesmann et al. 2018]

2.1 Selektionskriterien

Die Aufnahme der Patientinnen in die Studie erfolgte unter Berücksichtigung folgender Ein- und Ausschlusskriterien:

2.1.1 Einschlusskriterien

Eingeschlossen wurden Patientinnen, die folgende Kriterien erfüllten:

- elektiver abdomineller Tumoreingriff in der Gynäkologie (der Ovarien oder der Cervix) mit medianer Laparotomie
- Mindestalter von 18 Jahren

- Aufklärung und Schriftliche Einwilligung
- American Society of Anesthesiologists-Klassifikation (ASA) ≤ 4

2.1.2 Ausschlusskriterien

Nicht zugelassen wurden Patientinnen, die mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllten:

- Mangelnde Einwilligungsfähigkeit
- Ablehnung durch die Patientin
- Kontraindikationen für die thorakale Epiduralanästhesie
- < 18 Jahre
- Schwangerschaft und Stillzeit
- Bekannte oder vermutete Allergie gegen die verwendeten Medikamente
- Unfähigkeit zur Bedienung des patientenkontrollierten Systems
- Notwendigkeit einer postoperativen Nachbeatmung
- Platzieren des Epiduralkatheters nicht möglich

2.1.3 Dropoutkriterien

Als Dropout galten Patientinnen nach Auftreten folgender Ereignisse:

- Revisionschirurgie und große Komplikationen innerhalb der ersten 24 Stunden nach der Operation
- Postoperative Nachbeatmung
- fehlende Dokumentation der primären Zielgröße

2.2 Studiendesign

2.2.1 Hypothesengewinnung

Nullhypothese (H0):

Der kumulative Lokalanästhetikaverbrauch ist in beiden Interventionsgruppen gleich ($ARR = 0$).

Gegenhypothese (H1):

Die PIEB-Gruppe weist im Vergleich zu CEI-Gruppe einen geringeren Lokalanästhetikaverbrauch auf ($ARR > 0$).

Gegenhypothese(H2):

die PIEB-Gruppe weist im Vergleich zur CEI Gruppe einen höheren Lokalanästhetikaverbrauch auf ($ARR < 0$)

Aufgrund der zwei möglichen Gegenhypothesen wird der Fallzahlplanung eine zweiseitige Fragestellung zu Grunde gelegt und getestet.

2.2.2 Fallzahlplanung

Die Fallzahlberechnung erfolgte für die gesamte Studienpopulation (viszeralchirurgische und gynäkologische Patienten) der publizierten Hauptstudie und beruht auf Verbrauchswerten der Lokalanästhetika von PIEB- und CEI-Gruppe in der Metanalyse von George et al. aus der geburtshilflichen Anästhesie [2013]. Diese zeigt mittlere Verbrauchswerte von 5-15 mg/h bei einer Standardabweichung von 1,5-4 (entspricht etwa einem Drittel der Mittelwerte). Unter Zugrundlegung einer Standardabweichung von 33 % des Mittelwertes müsste zum Nachweis eines relevanten Gruppenunterschiedes von 2 ml/h mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5% und einer Power von mindestens 80% die Stichprobengröße mindestens

37 Patienten pro Gruppe betragen. Zum Ausgleich von Dropouts und einer inhomogenen Patientenrekrutierung zwischen den 3 Strata wurden 45 Patienten pro Gruppe designiert. Mit Zustimmung der Ethikkommission wurden im Laufe der Studie weitere 20 Patienten rekrutiert und randomisiert, um die relevante Anzahl aufgetretener Dropouts und Protokollverletzungen zu kompensieren.

2.2.3 Randomisierung; Verblindung

Unter Berücksichtigung einer potentiell unterschiedlichen Schmerzhaftigkeit der verschiedenen Eingriffstypen in der postoperativen Phase, wurde eine stratifizierte Randomisierung durchgeführt. Dazu wurden drei separate Randomisierungslisten erstellt. Um eine Imbalance der Eingriffstypen in den Interventionsgruppen zu vermeiden, wurde innerhalb der 3 Strata blockrandomisiert. Dazu wurden Blöcke mit jeweils 6 Patienten gebildet. Mithilfe eines internetbasierten Randomisierungstools (www.random.org) wurde die Blockrandomisierung von einem ansonsten an der Studie unbeteiligten Statistiker durchgeführt. Die Zuteilungsinformation für jeden Patienten in wurde in versiegelten, blickdichten und fortlaufend nummerierten Briefumschlägen verwahrt. Nach erfolgter Epiduralkatheteranlage wurde die Pumpenprogrammierung anhand des im Briefumschlag befindlichen Randomisierungsergebnisses durch in der Studie nicht anderweitig involviertes Anästhesiepflegepersonal vorgenommen. Die Art der Pumpenprogrammierung war äußerlich nicht ersichtlich, sodass Patienten- und Untersucherblindheit zu jedem Zeitpunkt garantiert waren. Im Notfall konnte die genaue Einstellung durch einen Arzt des Akutschmerzdienstes im Menü der Pumpe eingesehen werden. Im Sinne des dreifach verblindeten Studiendesigns wurde die Gruppenzugehörigkeit erst nach vollständiger statistischer Analyse aufgedeckt.

2.2.4 Prämedikation und Katheteranlage

Präoperativ wurden die Patientinnen im Einleitungsraum an das Basismonitoring (oszillometrische Blutdruckmessung, Sauerstoffsättigungsmessung, 3-5 Kanal- Elektrokardiographie) angeschlossen und sitzend, in maximaler Kyphosierung positioniert. Nach großflächiger Hautdesinfektion mit einem jodhaltigen Desinfektionsmittel, der sterilen Abdeckung und Lokalanästhesie der Punktionsstelle wurde der thorakale Epiduralkatheter (Perifix; B.Braun, Melsungen, Deutschland) auf der Punktionshöhe Th 9-10 platziert. Zur Identifikation des Epiduralraums wurde die Widerstandsverlustmethode angewendet. Eine milde Analgosedierung war bei Bedarf mit 5-15 µg i.v. Sufentanil möglich. Zum Ausschluss einer intravasalen oder intrathekalen Katheterspitzenfehlage wurde nach negativer Aspiration eine Testdosis mit 3 ml Bupivacain 0,5 % (ohne Epinephrinzusatz) über den PDK appliziert. Zur Fixierung des Katheters wurde eine sterile Abdeckung verwendet (Tegaderm; 3M, Maplewood, MN, USA). Bei korrekter Katheterlage wurde dieser initial mit 15 ml Ropivacain 0,375 % und Sufentanil 0,75 µg/ml aufgespritzt. Nach einer Wartezeit von 15 Minuten wurde die Blockadeausbreitung durch beidseitige Testung der Kälte- und Wärmesensibilität erhoben. Fiel der Blutdruck auf Werte < 80 % des Ausgangs-MAPs ab wurde dieser mittels Noradrenalin-Perfusor (10 µg/ml) via Venenverweilkanüle stabilisiert.

2.2.5 Anästhesie

Die Allgemeinanästhesie wurde intravenös mit Propofol (2-3 mg/kg KG), Sufentanil (0,2 µg/kg KG), und Cisatracurium (0,1 mg/kg KG) oder Rocuronium (0,5-0,6 mg/kg KG) eingeleitet und im Sinne einer balancierten Anästhesie mit inhalativem Desfluran (Zielwert des bispektralen Index (BIS) 35-55) und Remifentanil (0,1-0,25 µg/kg/min) aufrechterhalten. Zur PONV-

Prophylaxe wurden intravenös 4-8mg Dexamethason, sowie 0,625-1,25mg Droperidol oder 1mg Granisetron gegeben. Intraoperativ wurden kein weiteres Sufentanil intravenös appliziert und keine zusätzlichen Boli über den PDK appliziert. Zur multimodalen postoperativen Analgesie erfolgte eine Gabe von 15-20mg/kg KG Metamizol am Operationsende. Im Anschluss an die Operation wurden die Patientinnen auf die gynäkologische Überwachungsstation verlegt.

2.2.6 Interventionsgruppen

Die PCEA erfolgte unter Einsatz der Infusionspumpe (ambIT®PIBPCA; Teleflex, Wanyne, PA, USA) mit einer in einem sterilen Beutel befindlichen Lösung aus Ropivacain 0,2 % (Naropin 2%; AstraZeneca Cambridge, UK) und Sufentanil 0,75µg/ml (Sufentanil Hameln, Hameln Pharma, Hameln, Deutschland). Mit Beginn des Hautschnittes wurde die Infusionspumpe mit Filter und liegendem PDK konnektiert und gestartet.



Abbildung 6: ambIT PIB PCA Pumpe

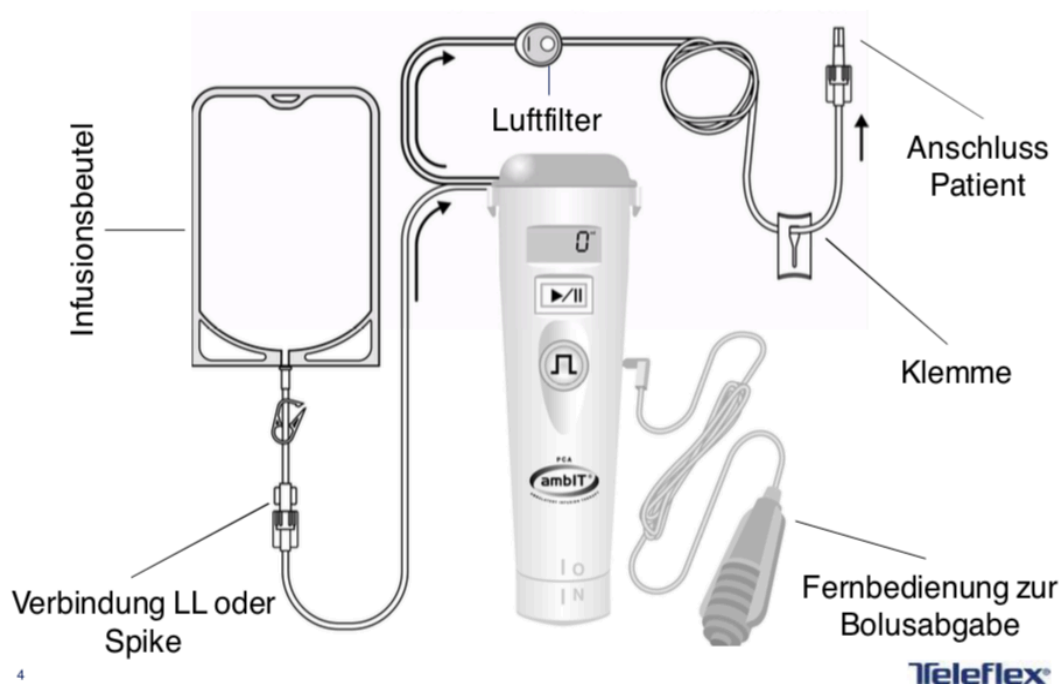


Abbildung 7: ambIT PIB PCA Pumpensystem

Je nach Randomisierungsergebnis erfolgte die Basalmedikation der EDA entweder im konventionellen CEI-Modus mit einer kontinuierlichen Hintergrundrate von 6 ml/h oder im PIEB-Modus mit einem Basalbolus von jeweils 6 ml alle 60 min. Zusätzlich zur Basalmedikation war in beiden Gruppen eine patientenkontrollierte Bolusgabe mit einem Bolusvolumen von 4 ml und einer Lock-Out-Zeit von 30 min möglich. Die Lock-Out-Zeit entspricht der Zeit, die mindestens zwischen Applikation des vorherigen und darauffolgendem Bolus liegen muss. So wird eine Überdosierung durch die patientenkontrollierte Bolusabgabe verhindert.

Einstellung im CEI-Modus:

- Kontinuierliche Infusionsrate: 6 ml/h
- PCEA-Bolusvolumen: 4 ml
- Lock-Out-Zeit: 30 min

Einstellung im PIEB-Modus:

- Basalbolusvolumen: 6 ml
- Dosisintervallzeit: 60 min
- PCEA-Bolusvolumen: 4 ml
- Lock-Out-Zeit: 30 min

Da sich die Lock-Out-Zeit im PIEB-Modus sowohl auf die PCEA-Boli als auch auf die Basalmedikation bezieht, kann es zu einer Verzögerung der automatischen Dosis kommen. Diese zeitlichen Verzögerungen addieren sich im Zeitverlauf der Infusion auf. Die jeweilige Pumpenprogrammierung wurde bis zur letzten Erhebung studienrelevanter Daten am T2 18:00 Uhr beibehalten.

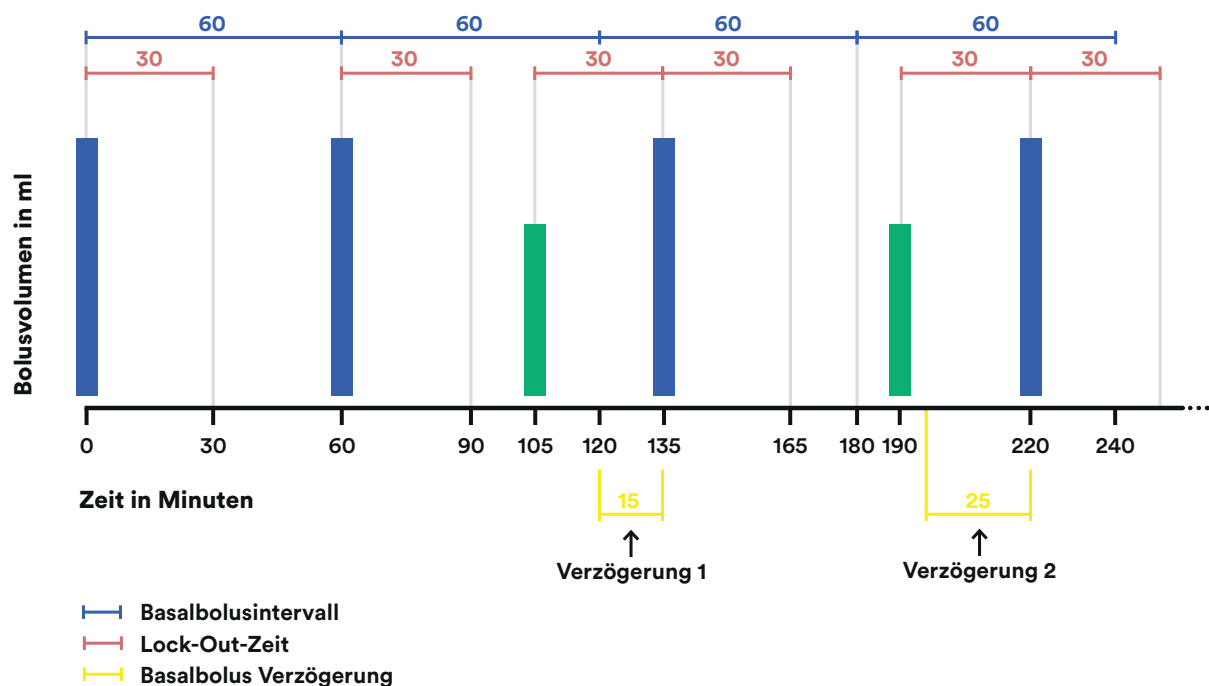


Abbildung 8: Basalbolusverzögerung bei PCEA-Bolusgabe

2.2.7 Postoperative Analgesie

Die medikamentöse Schmerzbahnhandlung auf der Station setzt sich in den ersten beiden postoperativen Tagen aus einer Basisanalgesie in Kombination mit dem jeweiligen neuroaxialen Applikationsverfahren und einer Bedarfsmedikation zusammen. Zur Basisanalgesie erhielten die Patientinnen Ibuprofen (3-4x tgl. 400mg p.o., + Pantoprazol 40mg 1-2x tgl.) und Metamizol (3-4x 0,5-1g gewichtsadaptiert, Kurzinfusion oder p.o.). Patientinnen und Pflegepersonal wurden dazu angehalten, die PCEA-Funktion bei unzureichender Schmerzkontrolle (NRS > 4 in Ruhe auf der numerischen Rating-Skala) anzuwenden. Bei weiterhin unzureichender Analgesie konnten 10-20mg Oxycodon p.o. 2x tgl. und 3,75-7,5mg Piritramid i.v. als zusätzliche Bedarfsmedikation gegeben werden. Der Akutschmerzdienst der Klinik für Anästhesie und Intensivtherapie des Universitätsklinikums Marburg visitierte die Studienpatientinnen ein- bis mehrmals täglich und führte ein elektronisches Visitenprotokoll nach Klinikstandard. Bei Problemen war über das 24-Stunden-Schmerzdienst-Telefon jederzeit ein Anästhesist erreichbar.

Studienablauf

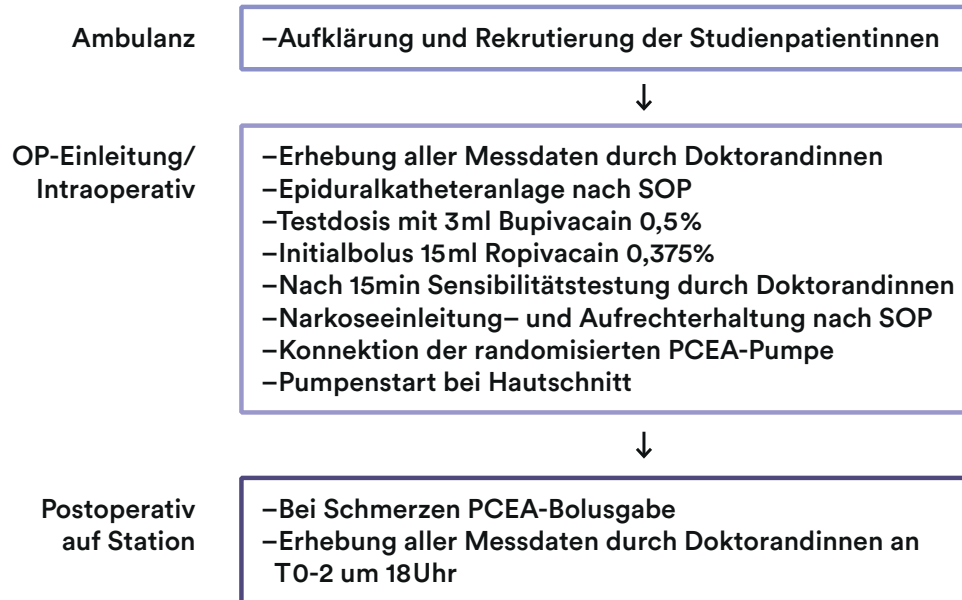


Abbildung 9: Schematischer Studienablauf

2.3 Studienendpunkte

Alle Patientinnen wurden am Tag der Operation (T0) und 2 Tage postoperativ (T1, T2) jeweils um 18Uhr unter standardisierten Messbedingungen untersucht und befragt. Die Dokumentation der erhobenen Parameter erfolgte auf einem studienspezifischen Erfassungsbogen (s. Anhang).

Primäre Zielgröße: Das Gesamtvolumen der patientenkontrollierten Bolusgaben des Lokalanästhetikums (T0-2).

 Sekundäre Zielgrößen:

- Gesamtvolumen der infundiert Basalrate (CEI- oder PIEB Modus; T0-2)
- Gesamtvolumen einschließlich Basalrate und patientenkontrollierter Bolusgaben (T0-2)
- Analgesiequalität
- Bedarf an intravenösen und oralen Opioiden
- sensorische und motorische Blockadeausbreitung
- verstrichene Zeit bis zum ersten Flatus und Stuhlgang
- Anwesenheit/Abwesenheit von postoperativer Übelkeit und Erbrechen
- Zufriedenheit mit dem Analgesieverfahren
- Anwesenheit/Abwesenheit von therapiebedürftigen Hypotonien

Dem Menüpunkt „History“ der Infusionspumpe konnte das infundierte Gesamtvolumen der Lokalanästhetikallösung sowie die Anzahl der Bolusanforderungen und Bolusgaben entnommen werden. Diese Werte wurden vom Pflegepersonal unter Anleitung der Doktorandin ausgelesen, um die Untersucherblindheit zu gewährleisten.

Die Analgesiequalität in Ruhe, bei Bewegung, und während des Hustens wurde anhand der numerischen Rating Skala „NRS“ (0-10; mit 0 = kein Schmerz und 10 = schlimmste vorstellbare Schmerzen) bestimmt.

Geben Sie bitte die Stärke der von Ihnen empfundenen Schmerzen an.

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

kein Schmerz

Unerträglicher Schmerz

Abbildung 10: Numerische Rating Skala

Der Bedarf an oralen und intravenösen Opioiden wurde in intravenöse (IV) Morphin-Äquivalente übertragen und für T0-2 separat, sowie insgesamt errechnet (IV Morphin 10 mg = 30 mg orales Morphin = IV Hydromorphon 1,5 mg = orales Hydromorphon 7,5 mg = 20 mg orales Oxycodon = IV Tramadol 100 mg = IV Piritramid 7,5 mg).

Die sensorische Blockadeausbreitung wurde in der Einleitung und in den Nachuntersuchungen durch beidseitige Überprüfung der Kälte- und Wärmesensibilität auf gleiche Weise getestet. Dazu wurde ein Temperatursinnprüfinstrument (TIP THERM®; TIP THERM® GmbH, Birkenstr. 69, D-21737 Wischhafen) bestehend aus einem Kunststoff und einem Metallende verwendet. Die unterschiedliche Wärmeleitfähigkeit der Materialien bewirkte eine unterschiedliche Temperaturempfindung. Der Kälteeindruck des Metallendes wurde durch Besprühen mit Kältespray (EisSpray-ratiopharm®; ratiopharm GmbH, Graf-Arco-Straße 3, D-89079 Ulm) zusätzlich verstärkt.



Abbildung 11: TIP THERM®

Der Grad der motorischen Nervenblockade an den unteren Extremitäten wurde mittels Bromage-Score erfasst (Grad der motorischen Blockade 1-3: 0 = keine motorische Nervenblockade, 1 = Unfähigkeit der Anhebung der gestreckten Beine 2 = Unfähigkeit der aktiven Beugung im Kniegelenk, 3 = Unfähigkeit der aktiven Fußgelenkbewegung).

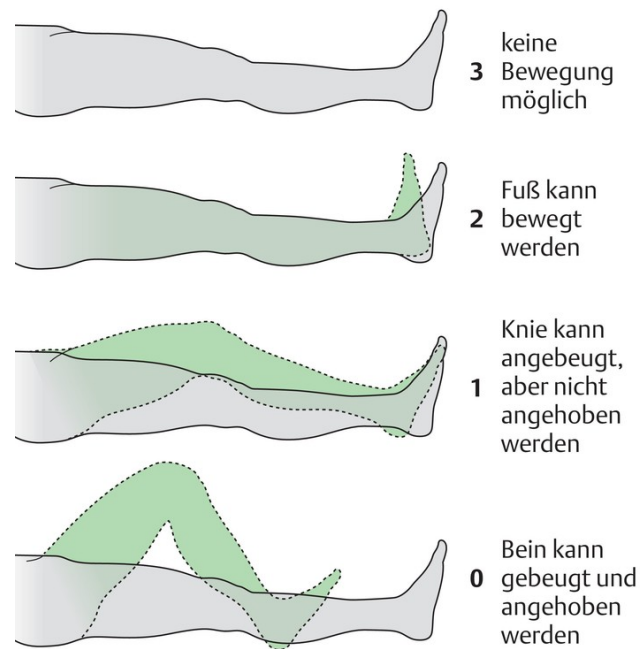


Abbildung 12: Bromage-Skala für die Beurteilung der Ausprägung der motorischen Blockade

Regionale Überblockadephänomene in Form von Taubheit wurden als dichotome Variablen (ja/nein) aufgenommen. Die Zeit bis zum ersten Flatus und Stuhlgang wurde ab Operationsende gemessen. Übelkeit und Erbrechen wurden dichotom erfasst (ja/nein). Die Zufriedenheit mit dem Analgesieverfahren wurde auf einer numerischen Rating-Skala von 0-10 bestimmt. Hypotonien und die Notwendigkeit einer Katecholamintherapie unter laufender Epiduralanalgesie, sowie die Anzahl der Interventionen durch den Akutschmerzdienst wurden dokumentiert.

2.4 Statistische Auswertung und graphische Darstellung

Die in der Studie präsentierten Messergebnisse wurden unter Verwendung der Statistik-Software SPSS® (SPSS® IBM®, Version 22, Armonk, NY, USA) ausgewertet. Anhand von Quantil-Quantil-Diagrammen, Histogrammen und dem Shapiro-Wilk-Test wurde die Überprüfung der Normalverteilung

durchgeführt. Eine Intention-to-treat-Analyse kategorischer Daten erfolgte mittels Fisher-Exakt-Test und Chi-Quadrat-Test. Zur Analyse normalverteilter, kontinuierlicher Variablen wurde der T-Test verwendet. Nichtnormalverteilte, kontinuierliche Variablen wurden mit Hilfe des nichtparametrischen Mann-Whitney-U-Test verglichen. Zur Auswertung von klinisch relevanten Unterschieden des Lokalanästhetikaverbrauchs wurde der Hodges-Lehmann-Schätzer für die Lage der Verteilung herangezogen. Die durchgeführten statistischen Tests wurden zweiseitig auf Signifikanz überprüft. Hierbei wurde ein p-Wert $< 0,05$ als statistisch signifikant gewertet. Die Daten werden in Tabellen präsentiert. Kontinuierliche Variablen normal verteilter Daten werden als Mittelwerte \pm Standardabweichung (SD) und nicht normalverteilter Daten als Mediane (25–75 % Perzentil) angeben. Nominal- und Ordinalvariablen werden als n(%) dargestellt. Die graphische Darstellung (Boxplots) wurde ebenfalls mit SPSS® (SPSS® IBM®, Version 22, Armonk, NY, USA) umgesetzt.

2.4.1 Post-hoc-Poweranalyse

Wie in Kapitel 2.2.2 dargelegt, bezieht sich die Fallzahlberechnung auf die gesamte Studienpopulation (viszeralchirurgische und gynäkologische Patienten). Da die hier vorliegende Arbeit ausschließlich Daten der Subgruppe des gynäkologischen Patientenkollektivs auswertet, wurde diesbezüglich im Nachgang eine Post-hoc-Poweranalyse vorgenommen. Dazu wurde das Programm *G*Power* (Version 3.1.9.6, HHU Düsseldorf, 2020) verwendet. Die post-hoc errechnete Power der Studie liegt bei 73%.

3 Ergebnisse

Im Zeitraum von Januar bis September 2017 wurden 97 gynäkologische Patientinnen auf Eignung überprüft. Davon schieden insgesamt 37 potentielle Teilnehmerinnen aus folgenden Gründen aus:

- Ablehnung der Studienteilnahme: 12
- Nicht Erfüllen der Einschlusskriterien: 15
- Logistische Probleme (verschobene/abgesagte Operation): 10

Von den 60 randomisierten Patientinnen (32 Patientinnen in der CEI-Gruppe und 28 Patientinnen in der PIEB-Gruppe) wurden 19 aufgrund von relevanten Protokollverletzungen als Dropout gewertet und aus der Analyse ausgeschlossen. Neben den zuvor definierten Dropoutkriterien (frustrane Epiduralkatheteranlage, Revisionschirurgie innerhalb der ersten 24 Stunden und ungeplante postoperative Nachbeatmung) interferierten im Studienverlauf weitere Faktoren mit der Erhebung der Endpunktparameter und führten zum Ausschluss aus der Analyse:

- ausbleibender Sensibilitätsverlust nach der Epiduralkatheteranlage
- fehlerhafte Programmierung der Studienpumpen
- Katheterdislokation vor T2
- versehentliches Löschen der Pumpenhistorie durch den Akutschmerzdienst

Abzüglich aller Dropouts wurden schließlich 41 Datensets in die Intention-to-treat-Analyse nach Protokoll einbezogen.

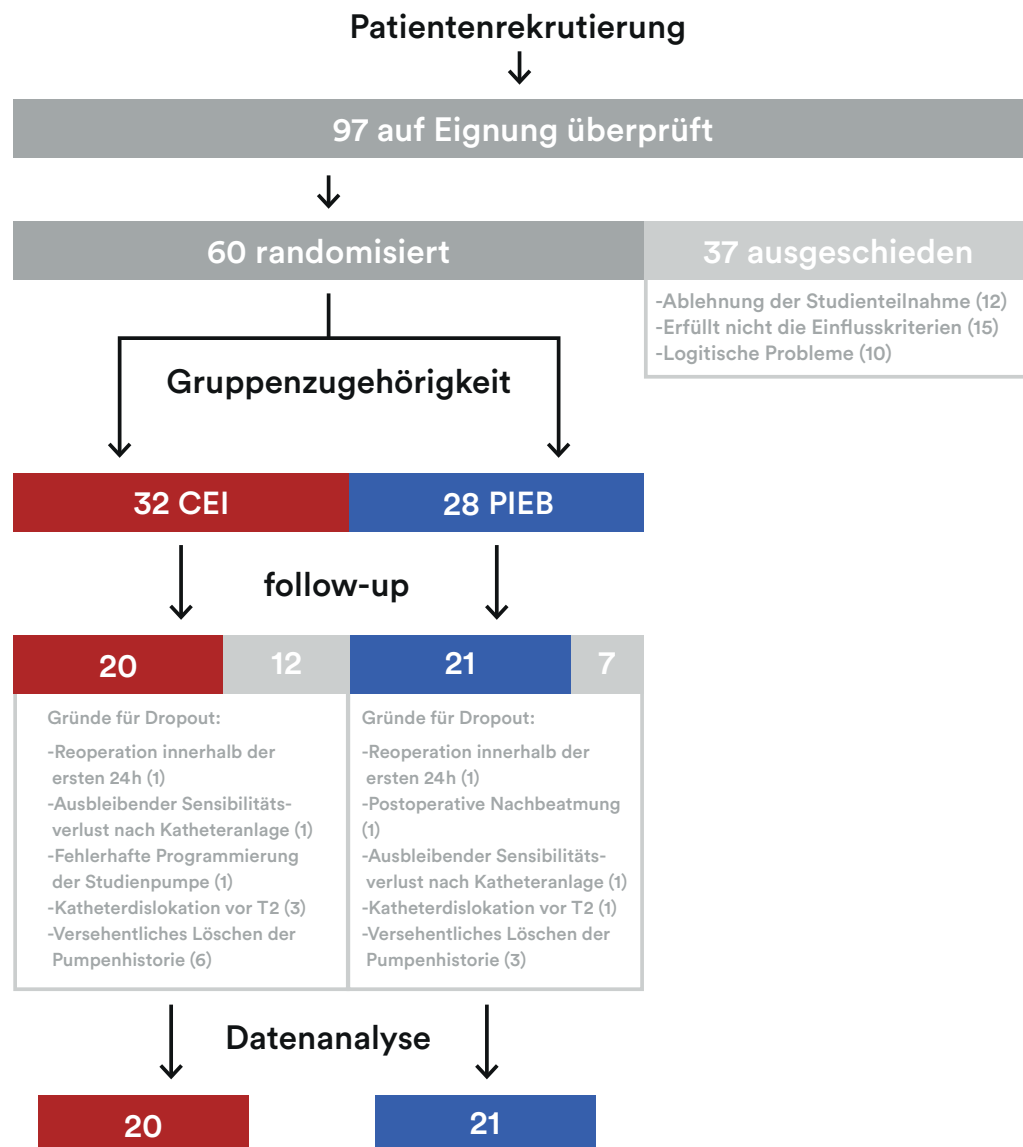


Abbildung 13: Flussdiagramm der Studie

3.1 Demografische- und perioperative Daten

Tabelle 1: Demographische und perioperative Daten

	CEI-Gruppe	PIEB-Gruppe	p- Wert
Alter	57 ± 13	62 ± 10	0,13
Gewicht, kg	77 ± 19	77 ± 24	0,98
Größe, cm	164 ± 0	165 ± 0	0,82
BMI, kg/m ²	28 ± 6	28 ± 8	0,95
ASA I/II/III	0/13/7	1/16/4	0,19
Krankenhausaufenthaltsdauer, d	14 (9-16)	11 (10-14)	0,45
Operationsdauer, min	192 (170-321)	170 (127-238)	0,10
Insertionshöhe des PDK (unteres spinale Segment)	Th 11 (Th10-Th12)	Th11 (Th10-Th11)	0,88
EDA-Therapiedauer, d	6 (5-7)	5 (4-6)	0,05
MAP initial (MAP1), mmHg	112 (91-123)	101 (91-115)	0,26
MAP bei initialer Ropivacaingabe (MAP2), mmHg	100 (94-117)	99 (87-108)	0,19
MAP 15 min nach initialer Ropivacaingabe (MAP3), mmHg	86 (76-97)	86 (76-102)	0,91
Sufentanil zur PDK-Anlage, µg	0 (0-9)	0 (0-3)	0,20
Metamizol intraoperativ, g	1,5 (1-1,5)	1,5 (1-1,5)	0,94

PIEB programmierte intermittierende epidurale Bolusapplikation, CEI kontinuierliche epidurale Infusion, BMI Body-Mass-Index, ASA American Society of Anesthesiology, EDA Epiduralanästhesie, MAP Mittlerer arterieller Blutdruck, LA Lokalanästhetikum. Darstellung durch Mittelwerte ± SD, Mediane (25.-75. Perzentile), Anzahl der Patientinnen (n). Überprüfung statistischer Signifikanz mittels Mann-Whitney-U-Test, T-Test, zweiseitige p-Werte. Signifikanzniveau $p < 0.05$.

Die Verteilung der 41 Studienteilnehmerinnen fand gleichmäßig auf beide Untersuchungsgruppen statt (20 CEI, 21 PIEB). Die Vergleichbarkeit studienrelevanter Unterschiede zwischen den beiden Untersuchungsgruppen wurde durch Überprüfung der demographischen Patientencharakteristika sichergestellt. Beim Vergleich von Alter, Größe, BMI und ASA-Status konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen detektiert werden.

Der statistische Vergleich perioperativer Parameter

(Krankenhausaufenthaltsdauer, Operationsdauer, Insertionshöhe des PDK, EDA-Therapiedauer, MAP-Werte, Sufentanil zur EDA-Anlage und intraoperatives Metamizol ergab ebenfalls keine auffälligen Unterschiede (Tabelle 1). Die mediane EDA-Therapiedauer lag bei 6 (5-7) Tagen in der CEI-Gruppe und 5 (4-6) Tagen in der PIEB-Gruppe (Tabelle 1).

Das mittlere Alter der Patientinnen betrug 59,4 Jahre (SD: 11,7 Jahre), die mittlere Größe lag bei 164,4 cm (SD: 0,1 cm) und mittlere Körpergewicht bei 76,9 kg (SD 21,7).

3.2 Postoperativer Schmerzmittelverbrauch

Tabelle 2: Lokalanästhetikaverbrauch

	CEI-Gruppe	PIEB-Gruppe	p- Wert
PCEA-Bolusvolumen T0-2,	28 (5-44)	12 (6-32)	0,244
Basalvolumen T0-2, ml	325,1 (314,2-336,8)	306 (259-322,1)	0,007*
Gesamtvolumen T0-2, ml	355 (330,1-379,7)	320,8 (284-339,6)	0,004*
PCEA-Bolusvolumen T0, ml	0 (0-0)	0 (0-4)	0,461
PCEA-Bolusvolumen T1, ml	8 (4-26)	4 (0-16)	0,135
PCEA-Bolusvolumen T2, ml	10 (0-30)	4 (0-12)	0,246
Basalvolumen T0, ml	51,9 (37,7-54,7)	48 (36-51)	0,136
Basalvolumen T1, ml	140,2 (119,9-146,8)	132 (119-140,4)	0,127
Basalvolumen T2, ml	139 (122, 3-143, 7)	124 (98-139,1)	0,076

LA Lokalanästhetikum, T0 Tag der Operation, T1, T 2 erster/zweiter postoperativer Tag, PIEB programmierte intermittierende epidurale Bolusapplikation, CEI kontinuierliche epidurale Bolusapplikation, PCEA patientenkontrollierter epiduraler Bolus. Darstellung durch Mediane (25.-75.-Perzentile). Überprüfung statistischer Signifikanz mittels Mann-Whitney-U-Test, zweiseitige, unkorrigierte p-Werte. Signifikanzniveau $p < 0.05$. * = signifikant.

3.2.1 Lokalanästhetikaverbrauch

Die primäre Zielgröße, das Gesamtvolumen (T0-2) der PCEA-Boli, zeigte mit 28 ml (5-44) in CEI-Gruppe und 12 ml (6-32) in der PIEB-Gruppe keinen statistisch signifikanten Gruppenunterschied ($p = 0,244$). Ebenfalls vergleichbar war das jeweils an T0-2 applizierte PCEA-Bolusvolumen. Am Tag der Operation erhielten die Patientinnen beider Gruppen im Median keine PCEA-Boli. In der PIEB-Gruppe stellte sich mit einem mit medianem Wert von 4 ml täglich ein stabiles Bolusvolumen im Verlauf des ersten und zweiten postoperativen Tages ein (T1: 4 ml (0-16); T2: 4 ml (0-12)). Das applizierte Bolusvolumen in der CEI-Gruppe lag mit 8 ml (4-26) an T1 unter dem Bolusvolumen von 10 ml (0-30) an T2.

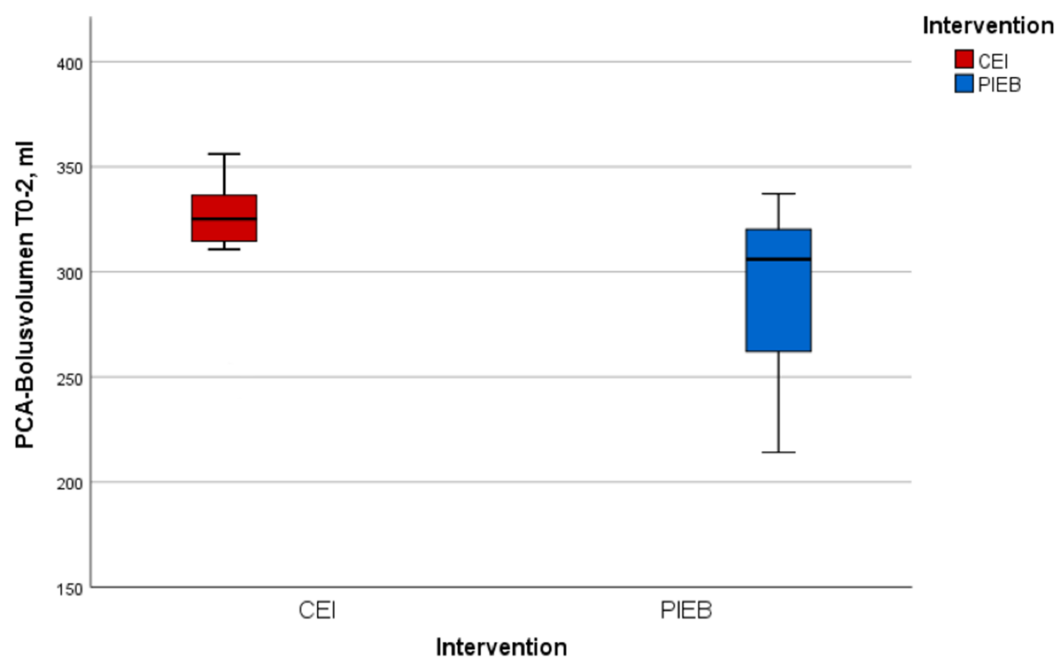


Abbildung 14: Boxplot zum PCEA- Bolusvolumenverbrauch T 0-2 (ml)

Das applizierte Basalvolumen (T0-2) fiel in der CEI-Gruppe signifikant höher aus als in der PIEB-Gruppe (355 ml (330,1-379,7) versus 320,8 ml (284-339,6), $p = 0,00$). Der Gruppenvergleich der jeweiligen postoperativen Tage (T0-2) zeigte jedoch keine statistisch signifikanten Unterschiede beim applizierten Basalvolumen. Am Operationstag (T0) war der basale Volumenverbrauch in beiden Gruppen am geringsten, erreichte am ersten postoperativen Tag seinen Maximalwert und nahm demgegenüber am zweiten postoperativen Tag T2 geringfügig ab.

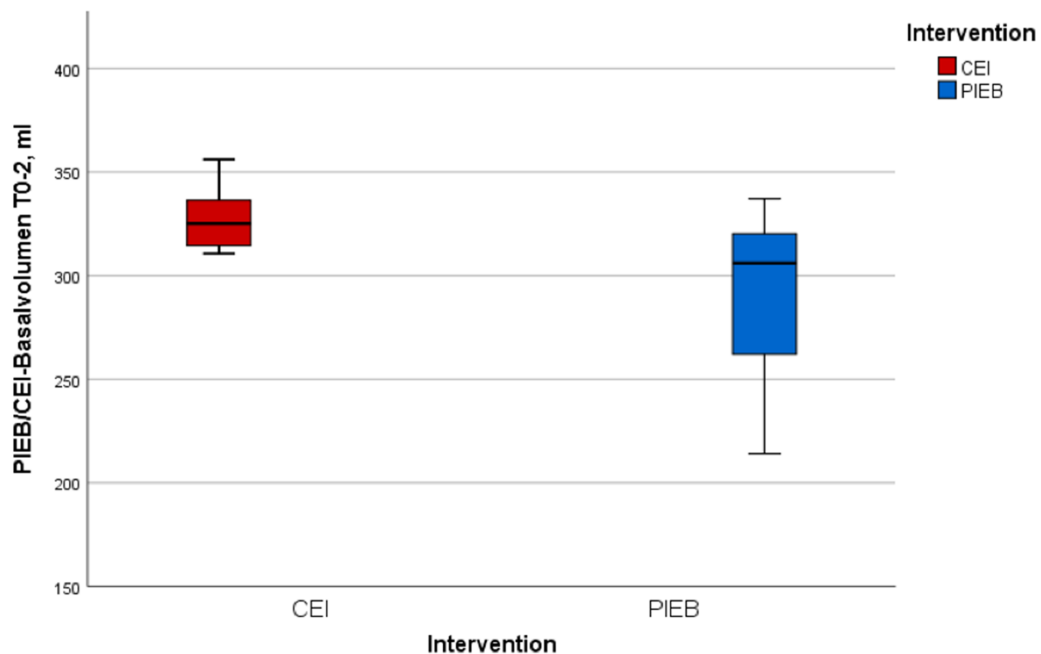


Abbildung 15: Boxplot zum PIEB/CEI- Basalvolumenverbrauch T 0-2 (ml)

Das applizierte Gesamtvolumen (T0-2) einschließlich des Basalvolumens und der PCEA-Boli blieb in der PIEB Gruppe ((320,8 ml (284-339,6)) signifikant geringer als in der CEI-Gruppe (355 ml (330,1-379,7), $p = 0,004$). Insgesamt verbrauchten die Patientinnen der PIEB-Gruppe im Median 34,2 ml weniger Ropivacain-Sufentanillösung (Tabelle 2).

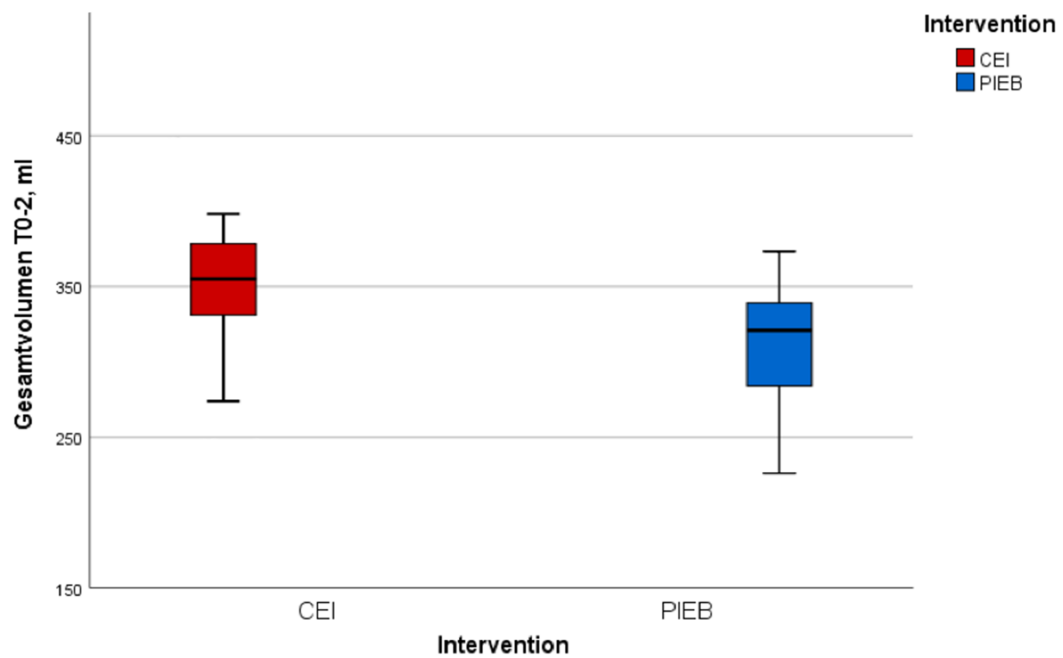


Abbildung 16: Boxplot zum Gesamtvolumenverbrauch T 0-2 (ml)

3.2.2 Anzahl der angeforderten und verweigerten PCEA-Boli

Tabelle 3: Anzahl angeforderter und verweigerter PCEA-Boli

	CEI-Gruppe	PIEB-Gruppe	p- Wert
Gesamtboli erhalten T0-2,	7 (1,25-11)	3 (1,5-8)	0,24
Gesamtboli gefordert T0-2, ml	8,5 (1,25-16,5)	7 (3-21,5)	0,69
Gesamtboli verweigert T0-2, ml	0 (0-2,75)	3 (1-13,5)	0,01*
Boli erhalten T0	0 (0-0)	0 (0-1)	0,46
Boli erhalten T1	2 (1-6,5)	1 (0-4)	0,14
Boli erhalten T2	2,5 (0-7,5)	1 (0-3)	0,25
Boli gefordert T0	0 (0-0,75)	0 (0-1,5)	0,54
Boli gefordert T1	2 (1-6,75)	3 (0-7,5)	0,7
Boli gefordert T2	2,5 (0,25-7,75)	3 (1-7)	0,81
Boli verweigert T0	0 (0-0)	0 (0-0)	0,61
Boli verweigert T1	0 (0-1)	0 (0-4)	0,13
Boli verweigert T2	0 (0-0,75)	2 (0-5)	0,01*

T0 Tag der Operation, T1/T2 erster/zweiter postoperativer Tag, PIEB programmierte intermittierende epidurale Bolusapplikation, CEI kontinuierliche epidurale Bolusapplikation. Darstellung durch Mediane (25.-75.-Perzentile). Überprüfung statistischer Signifikanz mittels Mann-Whitney-U-Test, zweiseitige p-Werte. Signifikanzniveau $p < 0.05$. * = signifikant.

Die Gesamtanzahl der patientenkontrollierten Bolusanforderungen von T0-2 sowie die Anzahl der an T0-2 jeweils angeforderten Boli ergab keine statistisch signifikanten Unterschiede im Gruppenvergleich. Insgesamt forderte die CEI-Gruppe im Median 8,5 (1,25-16,5) Boli an, die CEI-Gruppe 7 (3-21,5). In beiden Untersuchungsgruppen wurden an T0 im Median keine zusätzlichen Boli angefordert. In der PIEB-Gruppe zeigte sich ein medianer Wert von 3 Bolusanforderungen für T1 und T2 (T1: 0-7,5; T2:1-7), in der CEI-Gruppe von 2 (1-6,75) an T1 und 2,5 (0,25-7-75) an T2.

Verglichen mit der CEI-Gruppe wurden der PIEB-Gruppe insgesamt signifikant mehr zusätzliche Bolusgaben verweigert (0(0-2,75) vs. 3 (1-13,5)). Während die Anzahl der Bolusverweigerung für T0 und T1 in beiden Gruppen

vergleichbare Werte annahm, fiel sie an T2 in der PIEB-Gruppe signifikant höher aus (0 (0-0,75) vs. 2 (0-5), $p = 0,01$) (Tabelle 3).

3.2.3 Systemische Basisanalgesie

Tabelle 4: Systemische Basisanalgesie

	CEI-Gruppe	PIEB-Gruppe	p-wert
Metamizol T0, g	2,5 (2-3,5)	2,5 (1,8-3,3)	0,99
Metamizol T1, g	4 (4-4)	4 (3-4)	0,31
Metamizol T2, g	4 (4-4)	4 (3-4)	0,31
Ibuprofen T0, g	0 (0-0)	0 (0-0,8)	0,04*
Ibuprofen T1, g	0 (0-0,8)	1,2 (0-1,2)	0,02*
Ibuprofen T2, g	0,6 (0-1,2)	1,2 (0-1,8)	0,12
Opiode T0, % (ja/nein)	10 (2/18)	19 (4/17)	0,41
Opiode T1 %, (ja/nein)	20 (4/16)	28,6 (6/15)	0,52
Opiode T2 %, (ja/nein)	60 (12/8)	33,3 (7/14)	0,09
Opioidbedarf T0-2, ja/nein	13/7	12/9	0,61
Morphin IV T0, mg	0 (0-0)	0 (0-0)	0,43
Morphin IV T1, mg	0 (0-0)	0 (0-5)	0,58
Morphin IV T2, mg	5 (0-10)	0 (0-10)	0,16
Morphin IV T0-2, mg	5 (0-15)	5 (0-10)	0,49

T0 Tag der Operation, T1/T2 erster/zweiter postoperativer Tag, PIEB programmierte intermittierende epidurale Bolusapplikation, CEI kontinuierliche epidurale Bolusapplikation. Darstellung durch Mediane (25.-75.-Perzentile), Prozentwerte (%). Überprüfung statistischer Signifikanz mittels Mann-Whitney-U-Test, Chi-Quadrat-Test, zweiseitige p-Werte. Signifikanzniveau $p < 0,05$. * = signifikant.

In Tabelle 4 sind die Verbrauchswerte der Co-Analgetika aufgetragen, die im Rahmen der institutionellen, multimodalen Schmerztherapie zusätzlich zur epiduralen Schmerzmittelapplikation gegeben wurden. Der Metamizol-Bedarf war zu jedem Erhebungszeitpunkt (T0-2) zwischen den beiden Untersuchungsgruppen vergleichbar. Die CEI-Gruppe zeigte am ersten und zweiten postoperativen Tag (T0-1) einen statistisch signifikant niedrigeren Verbrauch von Ibuprofen verglichen mit der PIEB-Gruppe (T0: 0 g (0-0) vs. 0 g (0-0,8), $p = 0,04$; T1: 0 g (0-0,8) vs. 1,2 g (0-1,8 g), $p = 0,02$). Am zweiten

postoperativen Tag war der Verbrauch von Ibuprofen beider Gruppen vergleichbar. Die im Sinne als Bedarfsmedikation gegebenen Opioide (in IV Morphinäquivalente umgerechnet) erreichten über den gesamten Erhebungszeitraum ein vergleichbares Niveau in beiden Untersuchungsgruppen. Der Anteil an Patientinnen mit Bedarf an Opioiden stieg über den Beobachtungszeitraum (T0-2) sowohl in der PIEB-Gruppe als auch in der CEI-Gruppe an.

3.3 Analgesiequalität und Zufriedenheit mit dem Analgesieverfahren

3.3.1 Analgesiequalität

Tabelle 5: Analgesiequalität

	CEI-Gruppe	PIEB-Gruppe	p-wert
NRS Ruhe T0	0 (0-0)	0 (0-0)	0,84
NRS Ruhe T1	0,5 (0-2,8)	2 (0-3,5)	0,25
NRS Ruhe T2	0 (0-2,8)	0 (0-3)	0,84
NRS Husten T0	0 (0-2)	0 (0-0)	0,26
NRS Husten T1	2 (0,5-5,8)	3 (2-5)	0,69
NRS Husten T2	2 (0,3-5,5)	3 (0-6,5)	0,60
NRS Bewegung T0	0 (0-0)	0 (0-0)	0,77
NRS Bewegung T1	3 (1-5,8)	3 (0,5-5,5)	0,97
NRS Bewegung T2	3,5 (0,5 -5)	3 (0-6)	0,81

T0 Tag der Operation, T1/T 2 erster/zweiter postoperativer Tag, PIEB programmierte intermittierende epidurale Bolusapplikation, CEI kontinuierliche epidurale Bolusapplikation, NRS Numerische Rating-Skala. Darstellung durch Mediane (25.-75.-Perzentile). Überprüfung statistischer Signifikanz mittels Mann-Whitney-U-Test, zweiseitige p-Werte. Signifikanzniveau $p < 0.05$.

Anhand der numerischen Rating Skala „NRS“ wurde die Analgesiequalität bestimmt. Die erhobenen NRS-Werte in Ruhe, bei Bewegung und beim Husten erreichten über den gesamten Beobachtungszeitraum (T0-2) keinen statistisch signifikanten Unterschied im Vergleich von PIEB-und CEI-Gruppe. Die Selbsteinschätzung des Schmerzes lag zu jedem Erhebungszeitpunkt unterhalb der Interventionsgrenze von $NRS > 4$ für eine patientenkontrollierte

Bolusabgabe. Für den Tag der OP ergaben sich mittlere Schmerzintensitäten von NRS = 0 sowohl in Ruhe als auch bei Bewegung und Husten in beiden Untersuchungsgruppen. Im Verlauf des ersten und zweiten postoperativen Tags blieben die Schmerzangaben bei Belastung (Bewegung, Husten) innerhalb der beiden Gruppen stabil. In Ruhe wies die Schmerzintensität am ersten postoperativen Tag in PIEB- und CEI-Gruppe erhöhte Werte gegenüber dem Tag der OP und dem zweiten postoperativen Tag auf (Tabelle 5).

3.3.2 Patientinnenzufriedenheit mit dem Analgesieverfahren

Tabelle 6: Patientinnenzufriedenheit mit dem Analgesieverfahren

	CEI-Gruppe	PIEB-Gruppe	p-Wert
Zufriedenheit T0, NRS	10 (10-10)	10 (10-10)	0,59
Zufriedenheit T1, NRS	10 (10-10)	10 (8-10)	0,24
Zufriedenheit T2, NRS	10 (9-10)	10 (8-10)	0,31

T0 Tag der Operation, T1/T 2 erster/zweiter postoperativer Tag, PIEB programmierte intermittierende epidurale Bolusapplikation, CEI kontinuierliche epidurale Bolusapplikation, NRS Numerische Rating-Skala. Darstellung durch Mediane (25.-75.-Perzentile). Überprüfung statistischer Signifikanz mittels Mann-Whitney-U-Test, zweiseitige p-Werte. Signifikanzniveau $p < 0.05$. * = signifikant.

Die Zufriedenheit mit dem Analgesieverfahren wurde mittels numerischer Ratingskala „NRS“ quantifiziert. In beiden Untersuchungsgruppen bewerteten die Patientinnen ihre Zufriedenheit zu jedem Erhebungszeitpunkt mit dem medianen Höchstwert von NRS = 10 (Tabelle 6).

3.4 Rückkehr der Darmmotilität

Tabelle 7: Rückkehr der Darmmotilität

	CEI-Gruppe	PIEB-Gruppe	p-Wert
Zeit bis zum ersten Flatus, h	30,8 (19-45,1)	23,1 (20-47)	0,90
Zeit bis zum ersten Stuhlgang, h	98,1 (59,7-130,4)	65,8 (33,5-85,4)	0,01*

T0 Tag der Operation, T1/T 2 erster/zweiter postoperativer Tag, PIEB programmierte intermittierende epidurale Bolusapplikation, CEI kontinuierliche epidurale Bolusapplikation, NRS Numerische Rating-Skala. Darstellung durch Mediane (25.-75.-Perzentile). Überprüfung statistischer Signifikanz mittels Mann-Whitney-U-Test, zweiseitige p-Werte. Signifikanzniveau $p < 0.05$. * = signifikant.

Als Zeichen einer propulsiven Darmperistaltik wurde der Zeitpunkt des ersten Flatus und des ersten Stuhlgangs dokumentiert. Während die Zeit bis zum Auftreten des ersten Flatus zwischen den Gruppen vergleichbare Werte ergab, zeigte sich ein signifikant früheres Auftreten des Stuhlgangs in der PIEB-Gruppe verglichen mit der CEI-Gruppe (98,1 (59,7-130,4) vs. 65,8 (33,5-85,4)) (Tabelle 6).

3.5 Sensorische Blockadeausbreitung

Tabelle 8: Sensorische Blockade

	CEI-Gruppe	PIEB-Gruppe	p-Wert
links präoperativ, Anzahl der Dermatome	19 (15-25)	17 (13-19)	0,13
rechts präoperativ, Anzahl der Dermatome	20 (17-27)	17 (14-19)	0,07
links präoperativ, kraniales Dermatome	Th1 (C4-Th5)	Th3 (C7-Th5)	0,32
rechts präoperativ, kraniales Dermatome	Th1 (C4-Th5)	Th3 (C6-Th4)	0,46
links präoperativ, kaudales Dermatome	S5 (L2-S5)	L5 (L2-S5)	0,84
rechts präoperativ, kaudales Dermatome	S5 (L3-S5)	L5 (L2-S5)	0,39
links T0, Anzahl der Dermatome	19 (11-26)	19 (15-21)	0,94
rechts T0, Anzahl der Dermatome	19 (11-26)	20 (16,5-21,5)	0,73
links T1, Anzahl der Dermatome	3,5 (0-11)	11 (5,5-13)	0,02*
rechts T1, Anzahl der Dermatome	9 (0-12,5)	8 (4-12,5)	0,68
links T2, Anzahl der Dermatome	0 (0-3)	4 (0-13)	0,08
rechts T2, Anzahl der Dermatome	0,5 (0-8,8)	0 (0-8,5)	0,78

T0 Tag der Operation, T1/T 2 erster/zweiter postoperativer Tag, PIEB programmierte intermittierende epidurale Bolusapplikation, CEI kontinuierliche epidurale Bolusapplikation. Darstellung durch Mediane (25.-75.-Perzentile). Überprüfung statistischer Signifikanz mittels Mann-Whitney-U-Test, zweiseitige p-Werte. Signifikanzniveau $p < 0.05$. * = signifikant.

Die Ausprägung der sensorischen Blockadeausbreitung beider Gruppen war präoperativ sowie zu den jeweiligen Erhebungszeitpunkten an T0-2 komparabel. Eine Ausnahme stellte an T1 die linkseitig signifikant erhöhte Anzahl blockierter Segmente der PIEB-Gruppe im Vergleich zur CEI-Gruppe dar (3,5 Segmente (0-11) in der CEI-Gruppe vs. 11 Segmente (5,5-13) in der PIEB-Gruppe). Ab T1 war die Anzahl sensorisch blockierter Segmente

rückläufig. Auch an T2 zeigte sich linksseitig eine tendenziell stärkere Ausbreitung in der PIEB-Gruppe, wenn auch nicht statistisch signifikant.

Die Höhe der präoperativ gemessenen kranialen und kaudalen Blockadeausbreitung erreichte im Gruppenvergleich ebenfalls keine statistische Signifikanz. In der CEI-Gruppe lag die höchste kraniale Ausbreitung beidseits im Median bei Th 1 (C4- Th 5), in der PIEB-Gruppe bei Th3 [li: Th3 (C7-Th5), re: Th3 (C6-Th4)]. Dem am weitesten kaudal gelegenen, blockierten Segment entsprach in der CEI-Gruppe beidseits S5 [li: S5 (L2-S5), re: L3-S5], in der PIEB-Gruppe L5 (L2-S5) (Tabelle 7).

3.6 Zusätzliche anästhesiologische Interventionen

Tabelle 9: Anzahl der Visiten

	CEI-Gruppe	PIEB-Gruppe	p-Wert
Visitenanzahl T0	1 (1-2)	1 (1-1,5)	0,74
Visitenanzahl T1	2 (1-2)	1 (1-2)	0,12
Visitenanzahl T2	1 (1-2)	1 (1-2)	0,59

T0 Tag der Operation, T1/T2 erster/zweiter postoperativer Tag, PIEB programmierte intermittierende epidurale Bolusapplikation, CEI kontinuierliche epidurale Bolusapplikation. Darstellung durch Mediane (25.-75.-Perzentile). Überprüfung statistischer Signifikanz mittels Mann-Whitney-U-Test, zweiseitige p-Werte. Signifikanzniveau $p < 0.05$.

Die Anzahl der erforderlichen Interventionen durch den Akutschmerzdienst wurde anhand der Visitenanzahl gemessen. Hierbei ergab sich eine vergleichbare Visitenanzahl beider Gruppen vom Operationstag bis zum zweiten postoperativen Tag. Die tägliche Visitenanzahl der PIEB-Gruppe lag im Median bei 1 (T0: 1 (1-1,5), T1: 1 (1-2), T2: 1 (1-2)). Patientinnen der CEI-Gruppe wurden an T0 und T2 ebenfalls einmal täglich visitiert, an T2 zweimal täglich (T0: 1 (1-2), T1: 2 (1-2), T2: 1 (1-2)) (Tabelle 8).

3.7 Unerwünschte Nebenwirkungen

3.7.1 Übelkeit und Erbrechen

Tabelle 10: Übelkeit und Erbrechen

	CEI-Gruppe	PIEB-Gruppe	p-Wert
Übelkeit T0, % (ja/nein)	30 (6/14)	14,3 (3/18)	0,19
Übelkeit T1, % (ja/nein)	25 (5/15)	14,3 (3/18)	0,39
Übelkeit T2, % (ja/nein)	30 (6/14)	19 (4/17)	0,41
Erbrechen T0, % (ja/nein)	30 (6/14)	4,8 (1/20)	0,03*
Erbrechen T1, % (ja/nein)	25 (5/15)	9,5 (2/19)	0,19
Erbrechen T2, % (ja/nein)	20 (4/16)	9,5 (2/19)	0,34

T0 Tag der Operation, T1/T2 erster/zweiter postoperativer Tag, PIEB programmierte intermittierende epidurale Bolusapplikation, CEI kontinuierliche epidurale Bolusapplikation. Darstellung durch Prozentwerte (%). Überprüfung statistischer Signifikanz mittels Chi-Quadrat-Test, zweiseitige p-Werte. Signifikanzniveau $p < 0.05$. *, signifikant.

Die numerische PONV-Inzidenz in der CEI-Gruppe überstieg zu jedem Erhebungszeitpunkt die der PIEB-Gruppe. Hinsichtlich der Inzidenz postoperativer Übelkeit war im gesamten Beobachtungszeitraum jedoch kein signifikanter Gruppenunterschied verifizierbar. Postoperatives Erbrechen trat an T0 in der CEI-Gruppe signifikant häufiger auf, als in der PIEB-Gruppe (30% (6/14) vs. 4,8% (1/20)). An T1 und T2 war die Inzidenz zwischen beiden Gruppen vergleichbar (Tabelle 9).

3.7.2 Motorische Beeinträchtigungen

Tabelle 11: Motorische Blockade

	CEI-Gruppe	PIEB-Gruppe	p-Wert
Motorblockade li, T0, Grad 0/1/2/3	18/0/1/0	18/3/0/0	0,39
Motorblockade re, T0, Grad 0/1/2/3	18/0/1/0	17/4/0/0	0,23
Motorblockade li, T1, Grad 0/1/2/3	20/0/0/0	20/1/0/0	0,33
Motorblockade re, T1, Grad 0/1/2/3	20/0/0/0	19/2/0/0	0,16
Motorblockade li, T2, Grad 0/1/2/3	20/0/0/0	20/1/0/0	0,33
Motorblockade re, T2, Grad 0/1/2/3	20/1/0/0	20/1/0/0	0,33

T0 Tag der Operation, T1/T 2 erster/zweiter postoperativer Tag, PIEB programmierte intermittierende epidurale Bolusapplikation, CEI kontinuierliche epidurale Bolusapplikation. Grad der Motorblockade: 0 = keine motorische Nervenblockade, 1 = Unfähigkeit der Anhebung der gestreckten Beine 2 = Unfähigkeit der aktiven Beugung im Kniegelenk, 3 = Unfähigkeit der aktiven Fußgelenkbewegung) Darstellung durch Zahl der Patientinnen (n). Überprüfung statistischer Signifikanz mittels Mann-Whitney-U-Test, zweiseitige p-Werte. Signifikanzniveau $p < 0.05$.

Motorische Beeinträchtigungen wurden anhand der Bromageskala bestimmt. Die Inzidenz motorischer Einschränkungen war im gesamten Beobachtungszeitraum zwischen den Gruppen vergleichbar. Insgesamt trat keine schwere motorische Blockade nach Bromage-Score 3 auf. Von einer motorischen Blockade nach Bromage-Score 2 war nur eine Patientin der CEI-Gruppe beidseitig betroffen. Eine motorische Blockade von Bromage-Score 1 trat in der PIEB-Gruppe an T0 mit 3 linksseitigen und 4 rechtsseitigen Blockaden am häufigsten auf. An T1 stellten sich 1 linksseitige und 2 rechtsseitige, an T2 1 linkseitige und 1 rechtsseitige Blockaden in der PIEB-Gruppe dar. Eine einseitige Einschränkung nach Bromage Score-1 trat in der CEI-Gruppe einmalig an T2 auf (Tabelle 10).

3.7.3 Hypotonien

Tabelle 12: Vasopressorbedarf

		CEI-Gruppe	PIEB-Gruppe	p-Wert
Vasopressorbedarf	T0, %	10 (2/18)	9,5 (2/19)	0,92
(ja/nein)				
Vasopressorbedarf	T1 %	5 (1/19)	9,5 (2/19)	0,58
(ja/nein)				
Vasopressorbedarf	T2 %	0 (0/20)	0 (0/21)	1,00
(ja/nein)				

T0 Tag der Operation, T1/T 2 erster/zweiter postoperativer Tag, PIEB programmierte intermittierende epidurale Bolusapplikation, CEI kontinuierliche epidurale Bolusapplikation. Darstellung durch Prozentwerte (%). Überprüfung statistischer Signifikanz mittels Chi-Quadrat-Test, zweiseitige p-Werte. Signifikanzniveau $p < 0.05$.

Die Notwendigkeit einer Vasopressorthherapie unter laufender Epiduralanalgesie war im gesamten Erhebungszeitraum niedrig und zwischen den Untersuchungsgruppen vergleichbar. Der höchste Vasopressorbedarf beider Gruppen trat an T0 auf (2/18 Patientinnen in der CEI-Gruppe vs. 2/19 Patientinnen in der PIEB-Gruppe). An T1 war eine Katecholamintherapie bei einer Patientin der CEI-Gruppe, und 2 Patientinnen der PIEB-Gruppe erforderlich. An T2 wies keine Patientin eine therapiebedürftige Hypotonie auf (Tabelle 11).

3.7.4 Segmentale Überblockadephänomene

Tabelle 13: Segmentale Überblockade

	CEI-Gruppe	PIEB-Gruppe	p-Wert
Parästhesie T0, ja/nein	5/15	6/15	0,88
Parästhesie T1, ja/nein	4/16	7/14	0,29
Parästhesie T2, ja/nein	4/16	3/18	0,63

T0 Tag der Operation, T1/T 2 erster/zweiter postoperativer Tag, PIEB programmierte intermittierende epidurale Bolusapplikation, CEI kontinuierliche epidurale Bolusapplikation. Darstellung durch Zahl der Patientinnen (n). Überprüfung statistischer Signifikanz mittels Mann-Whitney-U-Test, zweiseitige p-Werte. Signifikanzniveau $p < 0.05$.

Eine statistisch signifikante Differenz der beiden Gruppen in der Inzidenz segmentaler Überblockadephänomene im Sinne von Parästhesien konnte nicht gezeigt werden. In der CEI Gruppe berichteten an T0 5/15, an T1 und T2 jeweils 4/16 Patientinnen Parästhesien. In der PIEB-Gruppe waren es an T0 6/15, an T1 7/14 und an T2 3/18 Patientinnen (Tabelle 12).

4 Diskussion

4.1 Zusammenfassung der Ergebnisse

Bezüglich des primären Endpunkts „kumulatives PCEA-Bolusvolumen bis Tag 2 konnte kein signifikanter Gruppenunterschied gezeigt werden (PIEB: 12 ml (6-32 ml) vs. CEI: 28 ml (5-44 ml, $p = 0,244$). Das Gesamtvolumen war in der PIEB-Gruppe im Vergleich mit der CEI-Gruppe signifikant erniedrigt (PIEB: 320,8 ml (284-339,6 ml) vs. CEI: 355 ml (330,1-379,7 ml), $p = 0,004$), ebenso das verbrauchte Basalvolumen (PIEB: 306 ml (259-322,1 ml), CEI: 325,1 ml (314,2-336,8 ml), $p = 0,005$). Schmerzscores und Zufriedenheit waren zu jedem Erhebungszeitpunkt in beiden Gruppen vergleichbar. Bei den erfassten Nebenwirkungen, wie postoperative Übelkeit oder Erbrechen, Hypotonien, motorische Beeinträchtigung konnten keine klinisch relevanten Differenzen festgestellt werden.

4.2 Diskussion der Ergebnisse

4.2.1 Postoperativer Schmerzmittelverbrauch

Eine adäquate Schmerzbehandlung stellt sowohl eine moralische als auch eine rechtliche Verpflichtung des Arztes gegenüber dem Patienten dar. Deshalb wurde von einem Vergleich der Schmerzintensität beider Gruppen ohne zusätzliche patientenkontrollierte- oder Bedarfsmedikation abgesehen. Vorherige Studien zeigten zudem vergleichbare Werte für Schmerzintensität und zusätzliche Bedarfsmedikation beider Applikationsmodi. Stattdessen wurde das Gesamtvolumen der PCEA-Boli als Surrogat analgetischer Effektivität festgelegt. Da die patientenkontrollierte Analgesie in vielen Kliniken Standard bei großen abdominalchirurgischen Eingriffen ist, erreicht dieser Ansatz darüber hinaus ein hohes Maß an Praxisrelevanz. Die optimale Einstellung des PIEB-Modus hinsichtlich des verwendeten Lokalanästhetikums, Konzentration, Bolusvolumen und Zeitintervall ist

gegenwärtig noch nicht bekannt. Deshalb wurde in der vorliegenden Studie die üblichen Standardeinstellung der kontinuierlichen PCEA der Klinik für Anästhesie und Intensivtherapie des Universitätsklinikums Marburg für den PIEB-Modus übernommen.

Alle Lokalanästhetika-Verbrauchswerte der PIEB-Gruppe sind tendenziell geringer als in der CEI-Gruppe. Eine Ausnahme stellt der Erhebungszeitpunkt T0 dar, an dem beide Gruppen im Median kein PCEA-Bolusvolumen anforderten. Dies kann auf die Restwirkung des hohen Initialbolus (15ml Ropivacain 0,375%) zum Zwecke einer verbesserten Sensibilitätstestung zurückgeführt werden. Die Volumenreduktion der PCEA-Boli, als Surrogatparameter analgetischer Wirksamkeit, erreichte keinen statistisch signifikanten Gruppenunterschied. Für das PIEB/CEI-Basalvolumen und das Gesamtvolumen T0-2 konnte hingegen eine statistisch signifikante Volumenreduktion zugunsten der PIEB-Gruppe nachgewiesen werden. Die Gesamtvolumenreduktion (T0-2) fiel mit 34,2ml jedoch geringfügig aus (Tabelle 2).

Hinsichtlich eines reduzierten Gesamtverbrauchs an Lokalanästhetika sind die Ergebnisse der vorliegenden Studie in Einklang mit Ergebnissen vorheriger Studien. Die Metanalyse von George et al. [2013] ergab eine signifikante Reduktion des Gesamtverbrauchs von Bupivacainäquivalenten unter intermittierender Bolusapplikation (MD, -1,2mg Bupivacainäquivalente pro Stunde; 95% KI: -2,2 bis 0,3) und von Xu et al. [2019] des stündlichen Lokalanästhetikumverbrauchs (MD, 0,74mg Ropivacainäquivalente pro Stunde; 95% KI: -1,02 bis -0,46). Auch nach großer gynäkologischer Abdominalchirurgie konnten Duncan et al. [1998] und Satomi et al. [2018] einen statistisch signifikant reduzierten Lokalanästhetikumverbrauch unter intermittierender Applikation detektieren. Highshi et al. [2019] fanden einen reduzierten Lokalanästhetikaverbrauch in der PIEB-Gruppe 24-36h nach der Operation, jedoch nicht im Zeitraum bis 24h postoperativ.

Eine relevante Besonderheit der vorliegenden Studie ist die dreifache Verblindung (Patient, Untersucher, Auswerter), während die oben genannten Studien unverblindet, einfach- oder doppelblind durchgeführt wurden. Bezüglich der Ergebnisauswertung konnte somit ein hohes Maß an Objektivität gewährleistet werden. Darüber hinaus untersuchen die vorliegenden, fast ausschließlich geburtshilflichen Studien logischerweise vor allem junge Frauen (18-40 Jahre). Da das Schmerzempfinden jedoch altersabhängig ist, sollten die Effekte des PIEB-Modus auch in verschiedenen Altersklassen analysiert werden [Tumi et al. 2017]. Die vorliegende Arbeit umfasst eine breite Altersspanne (37-83 Jahre). Auf diese Weise verbessert die Studie nicht nur die spärliche Datenbasis zur Wirkung des PIEB-Modus nach gynäkologischen Radikaloperationen, sondern trägt auch zur Kenntniserweiterung der Adjustierung des individuellen PIEB-Regimens bei. Eine Volumenreduktion unter intermittierender Applikation könnte durch Ressourcenschonung und Kosteneinsparung vorteilhaft sein. Die Einsparung von Lokalanästhetika könnte darüber hinaus zu einer geringeren Inzidenz an Motorblockaden als mögliche Komplikation führen und somit Patientenzufriedenheit und postoperative Genesung verbessern. Diese klinischen Aspekte konnten allerdings in dieser Studie nicht nachgewiesen werden.

Insgesamt fällt die Volumeneinsparung jedoch gering aus. Die Verwendung opioidhaltiger niedrig konzentrierter Lokalanästhetikallösungen hat einen vergleichsweise stärkeren Einfluss auf die Reduktion des Lokalanästhetikaverbrauchs [Riley & Carvalho 2017; Sultan et al. 2013].

Bei der Analyse der Verbrauchsdaten müssen zwei Aspekte berücksichtigt werden, die verfahrensimmanent aus der bolusweisen Applikation und anschließenden Lock-Out-Zeit resultieren und im Folgenden erläutert werden:

Aspekt 1: Lock-Out-Zeit im PIEB-Modus

Aus Sicherheitsgründen ist im PIEB-Modus eine Lock-Out-Zeit sowohl nach dem Basalbolus als auch nach dem PCEA-Bolus einprogrammiert. Dies führt dazu, dass die maximale Lokalanästhetikamenge, die in einer Stunde von der Pumpe gefördert werden kann, im PIEB-Modus geringer ist als im CEI-Modus. Bei gleicher Pumpeneinstellung und Therapiedauer beider Interventionsgruppen kann der basale Volumenverbrauch der PIEB-Gruppe verglichen mit der CEI-Gruppe nur gleichwertig oder geringer ausfallen. Die stärkere Limitation der zusätzlichen Volumenapplikation kann besonders bei einer unzureichenden Analgesie nachteilig sein.

Am Beispiel der in unserer Studie gemachten Einstellungen äußert sich dieser Aspekt wie folgt: Im CEI-Modus (6 ml LA pro Stunde, PCEA-Bolus 4 ml LA maximal alle 30 Minuten) konnten täglich theoretisch bis zu maximal 336 ml LA ($24 \times 14 \text{ ml}$ ($6 \text{ ml} + 2 \times 4 \text{ ml}$)) appliziert werden. Für den PIEB-Modus (stündlich 6 ml LA als Basalbolus, PCEA-Bolus 4 ml LA ; Lock-Out-Zeit 30 Minuten nach jedem Bolus) können dagegen insgesamt maximal 10 ml pro Stunde gefördert werden, ein Basalbolus von 6 ml gefolgt von 30 Minuten Lock-Out-Zeit und ein PCEA-Bolus gefolgt von 30 Minuten Lock-Out-Zeit (falls der PCEA-Bolus kurz nach Ende der Lock-Out-Zeit erfolgt). Die maximale, theoretisch resultierende Fördermenge der Pumpe im PIEB-Modus wird also um $24 \times 4 \text{ ml}$ von 336 auf 240 ml reduziert.

Vor dem Hintergrund der Lock-Out-Zeiten im PIEB-Modus nimmt auch der Zeitpunkt der PCEA-Anforderung Einfluss auf das täglich applizierte Gesamtvolumen. Je näher eine PCEA-Bolusgabe am darauffolgenden

Basalbolus liegt, desto größer fällt das Zeitintervall zwischen zwei Basisboli aus. Diese zeitlichen Verzögerungen addieren sich im Zeitverlauf der Infusion auf und limitieren die Gesamtvolumengabe. Bei den in dieser Studie verwendeten Pumpeneinstellungen beträgt das minimal geförderte tägliche Gesamtvolumen bei stündlicher PCEA-Anforderung 160 ml (10 ml alle 90 min) (falls die Anforderung jeweils in die 60. Minute nach Basalbolusgabe fällt). Dies sind 16 ml mehr als das eingestellte tägliche Basalvolumen, das ohne Gabe von PCEA-Boli appliziert würde (144 ml).

Aspekt 2: Erfassung des Lokalanästhetikaverbrauchs

Carvalho et al. [2016] machen auf einen methodologischen Fehler vieler Studien bei der Erfassung des Lokalanästhetikaverbrauchs aufmerksam. Wird die Datenerhebung vor Ende der n-ten Stunde nach Therapiebeginn abgeschlossen, kann dies den Vergleich der Basalmedikationsdaten beeinflussen [Carvalho et al. 2016]. Sowohl die Metanalyse von George et al. [2013] als auch die vorliegende Studie weisen diesen methodologischen Fehler auf [Carvalho et al. 2016]. Der geringere Lokalanästhetikaverbrauch unter PIEB in der Mehrzahl der Studien könnte zumindest teilweise auf diesen Fehler zurückzuführen sein. Eine definitive Aussage zu dessen Effekt auf den Gruppenunterschied erfasster Verbrauchswerte der vorliegenden Studie kann nicht getroffen werden.

Bei genauer Beobachtung kann diese methodologische Besonderheit folgende Effekte auf den Lokalanästhetikaverbrauch haben:

Werden keine PCEA-Boli gegeben, so ist der erfasste Lokalanästhetikaverbrauch abhängig vom Zeitpunkt der Initialbolusgabe. Je nach Pumpenprogrammierung wird der Initialbolus sofort nach Pumpenstart oder mit einer gewissen zeitlichen Verzögerung infundiert. Dies führt zu einer höheren Basalmedikation der PIEP-Gruppe, wenn das Studienende kurz nach Applikation eines Basalbolus erfolgt, oder zu einer niedrigeren Basalmedikation

in der PIEP-Gruppe, wenn das Studienende kurz vor Applikation eines Basalbolus erfolgt. Da der Initialbolus in dieser Studie kurz nach Pumpenstart appliziert wurde, ist eine künstliche Volumenreduktion seitens der CEI-Gruppe möglich.

Wenn es aufgrund von PCEA-Bolusgaben zu einer zeitlichen Verzögerung der Basisboli kommt, ist ein Bias sowohl im Sinne einer höheren oder niedrigeren Basalmedikation zugunsten der PIEB-Gruppe möglich, je nachdem ob die Ablesung vor oder nach Gabe eines Basisbolus durchgeführt wird.

Unter Berücksichtigung dieser beiden Aspekte ist neben einer möglichen Reduktion von Lokalanästhetikamengen auch immer gleichzeitig auf eine Veränderung der Schmerzparameter zu achten, um eine potentielle Verschlechterung der Schmerztherapie ausschließen zu können. Die Erfassung der patientenseitig angeforderten Bolusmengen ist eine weitere Option, Vor- bzw. Nachteile von PIEB- versus CEI-Modi besser einschätzen zu können. Dies ist in den bisher publizierten Studien nur teilweise erfolgt.

Zur Schmerzlinderung bei Durchbruchsschmerzen boten die meisten Studien die Möglichkeit epiduraler patientenkontrollierter und/oder manueller Bolusgaben durch das therapeutische Personal („Arztbolus“) in Ergänzung zur Basisinfusion. Nach Xu et al. [2019] resultiert der PIEB-Modus sowohl in einer reduzierten Anzahl von Patienten mit Bolusanforderung als auch reduzierter PCEA-Bolusanforderungen pro Person. Auch Satomi et al. [2018] fanden bei gynäkologischen Patientinnen weniger PCEA-Bolusanforderungen in der PIEB-Gruppe.]. Hashi et al. [2019] fanden eine signifikante Reduktion der PCEA-Bolusanforderungen in der PIEB-Gruppe 24-36 Stunden nach der Operation, während für den Zeitraum bis 24 Stunden postoperativ kein Gruppenunterschied festgestellt werden konnte. Tien et al. [2016] führten eine retrospektive Untersuchung mit 528 Frauen (262 mit CEI, 162 mit PIEB 5 ml/60 min, 104 mit PIEB 3 ml/ 30 min) durch, welche eine Epiduralanalgesie

zur Schmerzlinderung unter der Geburt erhielten. Diese Studie stellte keinen Unterschied in der Zahl an PCEA-Bolusanforderungen fest, jedoch einen statistisch signifikant geringeren PCEA-Bolusvolumenverbrauch. Andere Untersucher beobachteten eine höhere Latenzzeit bis zur ersten Bolusanforderung unter PIEB-Infusion [Leo et al. 2010; Sia et al. 2007].

Der Bedarf zusätzlicher anästhesiologischer Interventionen in Form von „Arztboli“ wurde in der Metanalyse von George et al. [2013] untersucht. Sowohl für die Anzahl der Bolusgaben (OR: 0,56 ; 95 %; KI: 0,29-1,06) als auch für die Zeit bis zur ersten Bolusgabe konnte im Vergleich der beiden Applikationsmodi kein statistisch signifikanter Unterschied dargestellt werden [George et al. 2013]. Dennoch zeigten einige eingeschlossenen Studien eine reduzierte Anzahl von Bolusanforderungen [Fettes et al. 2006; Lim et al. 2005; Wong et al. 2006] und längere Zeit bis zur ersten Bolusgabe [Chua and Sia 2004; Fettes et al. 2006; Leo et al. 2010; Sia et al. 2007] in den PIEB-Gruppen. Auch eine neuere Studie von McKenzie et al. [2016], mit retrospektiver Auswertung von 609 Datensets (CEI = 333, PIEB = 276), detektierte einen geringeren Bedarf an solchen „Rescue-Boli“ im PIEB-Modus (12 % vs. 19 %, $p = 0,012$). Zugleich zeigte bis dato keine Studie einen erhöhten Bedarf an Rescue-Boli oder eine kürzere Zeit bis zur ersten Bolusgabe der PIEB-Gruppe, verglichen mit der CEI-Gruppe. Ein potentieller Vorteil des PIEB-Modus hinsichtlich dieser Outcome-Parameter kann derzeit also weder belegt noch ausgeschlossen werden. Wenn die vom Patienten angeforderten Boli nicht von ihm selbst appliziert werden können, sondern in Form von „Arztboli“ gegeben werden müssen, ist die Reduktion zusätzlicher anästhesiologischer Interventionen nicht nur für den Patienten vorteilhaft, da sich ein geringerer Lokalanästhetikaverbrauch positiv auf die Inzidenz unerwünschter Nebenwirkungen (z.B. Motorblockaden) auswirken kann, sondern resultiert auch in einem reduzierten Personalaufwand.

Die angeforderten und erhaltenen Gesamtboli waren sowohl insgesamt als auch zu jedem Erhebungszeitpunkt vergleichbar. Bolusverweigerungen (Bolusanforderung innerhalb der Lock-Out-Zeit) waren in der PIEP-Gruppe insgesamt und zum Erhebungszeitpunkt T2 statistisch signifikant erhöht. Dieses Ergebnis könnte als Zeichen eines höheren Schmerzlevels der PIEB-Gruppe gewertet werden [Badner et al. 1996; Tien et al. 2016]. Dagegen sprechen die allzeit vergleichbaren Schmerzscores und gleichermaßen hohen Zufriedenheitsscores beider Gruppen. Auch waren die PCEA-Anforderungen als möglicher Indikator einer unzureichenden Analgesie in der PIEB-Gruppe gegenüber der CEI-Gruppe nicht erhöht. Die erhöhte Zahl an Bolusverweigerungen ist auf die höhere Zahl an Sperrintervallen zurückzuführen (vgl. Erläuterungen im obigen Abschnitt). So entspricht der voreingestellten Lock-Out-Zeit im PCEA-Modus die Mindestzeit zwischen zwei PCEA-Bolusgaben, im PIEB-Modus zwischen jeder Bolusgabe (basal oder PCEA).

4.2.2 Systemische Basisanalgesie

Die stationäre Basisanalgesie erfolgte mit Ibuprofen 3-4 x 400 mg p.o. und Metamizol 3-4 x 0,5-1g p. o. oder als Kurzinfusion gemäß der in der klinischen Routine verwendeten Schmerz-SOP. Während die Menge des gegebenen Metamizols zu allen Erhebungszeitpunkten vergleichbar war, zeigte sich ein statistisch signifikanter Mehrverbrauch an Ibuprofen in der PIEB-Gruppe an T0/T1, nicht aber zu den anderen Zeitpunkten. Der Opioidbedarf war über den gesamten Zeitpunkt in beiden Untersuchungsgruppen gleich und im Verlauf steigend (Tabelle 4). In den geburtshilflichen Studien wurde keine Basisanalgesie mit Nichtopioidanalgetika durchgeführt, da die Prostaglandinsynthesehemmung zur Herabsetzung der Wehentätigkeit, sowie einem vorzeitigen Verschluss des Ductus arteriosus Botalli führen kann [Hultsch & Schaefer 2016]. Auch die aufgeführten Studien außerhalb der

geburtshilflichen Anästhesie verzichteten auf eine systemische Basisanalgesie [Duncan et al. 1998; Higashi et al. 2019; Kang et al. 2013; Satomi et al. 2018; Ueda et al. 2005]. Verglichen mit der vorliegenden Studie zeigten sich teilweise weitere positive Effekte des PIEB-Modus, wie eine höhere mütterliche Zufriedenheit, reduzierte PCEA-Bolusanforderungen und „Rescue-Boli“, sowie geringere Schmerzscores. Es ist daher unklar, inwiefern die in unserer Studie verwendete breite Basisanalgesie möglicherweise Vorteile des PIEB-Modus kaschiert hat.

4.2.3 Zufriedenheit mit dem Analgesieverfahren

Die Zufriedenheit mit dem Analgesieverfahren wurde über den gesamten Beobachtungszeitraum durch beide Gruppen im Median mit dem Höchstwert von 10 beurteilt (Tabelle 6). Daraus lässt sich schlussfolgern, dass beide Applikationsmodi eine sehr zufriedenstellende postoperative Analgesie gewährleisten können.

Im Rahmen der patientenorientierten Medizin spielt die Patientenzufriedenheit eine bedeutende Rolle [Kuipers et al. 2019]. Die Patientenzufriedenheit wird beeinflusst durch Faktoren wie Teilhabe an der Therapieentscheidung [Schwenkglenks et al. 2014], Kontrolle über die Schmerztherapie [McNicol et al. 2015] und das subjektive Schmerzerlebnis [Schwenkglenks et al. 2014]. Obgleich zwischen Patientenzufriedenheit und Schmerzintensität nur eine milde Korrelation [Gottschalk et al. 2004] besteht, wird diese oftmals als Surrogat der Schmerzerleichterung angesehen [George et al. 2013]. Entgegen den vorliegenden Studienergebnissen für gynäkologische Tumorchirurgie demonstriert die geburtshilfliche Studienlage eine klare Überlegenheit des PIEB-Modus hinsichtlich der Patientenzufriedenheit. Beide großen Metaanalysen aus der geburtshilflichen Anästhesie zeigten eine höhere mütterliche Zufriedenheit unter PIEB-Infusion [George et al. 2013; Xu et al. 2019]. Zur Messung verwendeten die Studien mehrheitlich die Verbale Rating-

Skala (VRS-Skala) von 0-100 (0 = extrem unzufrieden, 100 = extrem zufrieden). Die medianen Differenzen von 9,25 (95 % CI, 4,06-14,44) [Xu et al. 2019] und 7 (95 % CI, 6,2-7,8) [George et al. 2013] sind Zeichen eines mittelgradigen Effektes, aufgrund der Bedeutsamkeit des Outcome-Parameters dennoch relevant.

Außerhalb der geburtshilflichen Anästhesie wurde die Patientenzufriedenheit nur von Duncan et al. [1998] untersucht, mit dem Ergebnis einer höheren Zufriedenheit zugunsten der PIEB-Gruppe (VRS).

4.2.4 Nebenwirkungen

Bei Nebenwirkungen wie Übelkeit und Erbrechen, Pruritus und Hypotension konnten die Metanalysen von Xu et al. und George et al. keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Applikationsmodi zeigen [George et al. 2013; Xu et al. 2019]. Im Gegensatz zu George et al. ergab die Metaanalyse von Xu et al. eine signifikante Reduktion der Motorblockade unter PIEB. Die Rückkehr der Darmmotilität, die Katheterverweildauer und segmentale Überblockadephänome konnten aufgrund ungenügender Datenlage bisher nicht in Metaanalysen untersucht werden. Im Gegensatz zu den meisten in die Metaanalysen inkludierten Studien wurden diese als klinisch bedeutsame Outcomeparameter in der vorliegenden Studie untersucht.

4.2.5 Übelkeit und Erbrechen

Für große gynäkologische Eingriffe wie der Wertheim-Operation konnte ein erhöhtes Auftreten von PONV gezeigt werden [Lerman 1992]. In der vorliegenden Studie war die PONV-Inzidenz der beiden Interventionsgruppen mit einem Maximalwert von 30 % in der CEI-Gruppe und 19 % in der PIEB-Gruppe vergleichsweise gering (Tabelle 9). Dieser Befund ist möglicherweise

auf die Kombination aus Allgemein- und Regionalanästhesie und auf die konsequente Anwendung der liberalen pharmakologischen PONV-Prophylaxe nach SOP der Klinik für Anästhesie und Intensivmedizin des Universitätsklinikums Marburg zurückzuführen [Wiesmann et al. 2015].

Der Einfluss des Applikationsmodus (kontinuierlich vs. bolusweise) epiduraler Opioide ist derzeit noch nicht hinreichend untersucht. Der reduzierte Volumenverbrauch unter PIEB könnte jedoch mit einer geringeren PONV-Inzidenz assoziiert sein. Die vorliegende Studie ergab zu jedem Erhebungszeitpunkt eine prozentual geringere PONV-Inzidenz in der PIEB-Gruppe. Eine statistisch signifikante Reduktion konnte jedoch nur für das postoperative Erbrechen an T0 gezeigt werden (Tabelle 9). Xu et al. [2019] und George et al. [2013] konnten für die Inzidenz von Übelkeit und Erbrechen keinen signifikanten Gruppenunterschied finden.

4.2.6 Rückkehr der Darmmotilität

Während die Zeit bis zum ersten Flatus in beiden Gruppen vergleichbar war, war die Zeit bis zum ersten Stuhlgang unter PIEB signifikant kürzer (Tabelle 6). Da gastrointestinale Motilitätsstörungen eine häufige Nebenwirkung einer Opioidtherapie sind, ist die kürzere Zeitspanne bis zum Eintreten des ersten Stuhlgangs unter PIEB möglicherweise Resultat der Opioideinsparung [Farmer et al. 2018; Holzer 2008; Müller-Lissner et al. 2017].

4.2.7 Hypotonien

Therapiebedürftige hypotone Kreislaufreaktionen waren insgesamt selten und ohne Unterschied zwischen beiden Gruppen (Tabelle 11). Daraus lässt sich schlussfolgern, dass beide Applikationsmodi diesbezüglich sehr verträglich sind. Dieses Ergebnis steht in Einklang mit den Metanalysen von Xu et al. und

George et al. welche beide keinen statistisch signifikanten Gruppenunterschiede erheben konnten. Bei Higashi et al. [2019] traten signifikant mehr Hypotonie in der PIEB-Gruppe auf, während andere Studien außerhalb der geburtshilflichen Anästhesie [Kang et al. 2013; Satomi et al. 2018] keinen Gruppenunterschied zeigten.

4.2.8 Katheterverweildauer

Die mediane Katheterverweildauer der PIEB-Gruppe lag mit 5 (4-6) einen Tag unter der CEI-Gruppe mit 6 (5-7) (Tabelle 6). Laut AWMF-Leitlinie sollte die Katheterverweildauer aufgrund eines steigenden Infektionsrisikos bei zunehmender Therapiedauer so kurz wie möglich gehalten werden [Kerwat et al. 2015]. Überdies sind auch ökonomische Aspekte von Bedeutung, da die Länge der epiduralen Therapie mit der Höhe der Kosten korreliert [Schuster et al. 2004].

4.2.9 Segmentale Überblockadephänomene

Hinsichtlich der Inzidenz segmentaler Überblockadephänomene im Sinne von Parästhesien ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Interventionsgruppen bei insgesamt niedriger Frequenz des Phänomens (Tabelle 12).

4.2.9.1 Motorische Beeinträchtigungen

Während die intraoperative motorische Blockade erwünscht ist, kann sich diese postoperativ aufgrund möglicherweise verschlechterter Mobilisationsfähigkeit negativ auf den Heilungsverlauf auswirken. Der PIEB-Modus könnte neben einer effektiveren Analgesie eine geringere

Motorblockaderate im Vergleich mit der kontinuierlichen epiduralen Analgesie erwirken.

In der vorliegenden Studie war die Inzidenz motorischer Beeinträchtigungen insgesamt gering und zwischen den Interventionsgruppen vergleichbar. Geringe motorische Blockaden (Bromage-Score 1) traten in der PIEB-Gruppe nicht signifikant häufiger auf als in der CEI-Gruppe. Eine motorische Blockade von Bromage-Score 2 trat ausschließlich in der CEI-Gruppe auf. Ausgeprägte motorische Blockaden (Bromage-Score 3+) wurden nicht beobachtet. Die im Gegensatz zu den Erhebungszeitpunkten T1 und T2 deutlich erhöhte Anzahl motorischer Blockaden an T0 ist vermutlich Folge des großen Initialbolus (15 ml Ropivacain 0,375 %) (Tabelle 10).

Die Metaanalyse von Xu et al. [2019] zeigte keinen statistisch signifikanten Gruppenunterschied in der Motorblockaderate. Auch die Studien außerhalb der geburtshilflichen Anästhesie von Duncan et al. und Kang et al. ergaben keinen statistisch signifikanten Unterschied im Gruppenvergleich [Duncan et al. 1998; Kang et al. 2013]. Die meisten Vergleichsstudien, zwischen PIEB und CEI, sind bezüglich der Motorblockade jedoch nicht aussagekräftig. Die randomisierte, doppelblinde Studie von Capogna et al. [2011] mit 145 geburtshilflichen Patientinnen (CEI = 70; PIEB = 75) erlaubt hingegen deren Beurteilung und zeigt eine signifikante Reduktion zugunsten der PIEB-Gruppe, gemessen anhand der modifizierten Bromage-Skala nach Breen et al. [1993]. Capogna et al. verwendeten Lokalanästhetikalösungen unterschiedlicher Konzentration für Hintergrundinfusion (0,0625 % Bupivacain) und PCEA-Boli (0,125 % Bupivacain). Vermutlich trägt der reduzierte Gesamtverbrauch von Levobupivacain und die geringere Zahl der PCEA-Bolusgaben der höher konzentrierten Lösung in der PIEB-Gruppe zur Senkung der Motorblockaderate bei [McKenzie et al. 2016]. Zudem begrenzt

die hohe Inzidenz der Motorblockaden die Verallgemeinerbarkeit der Studienergebnisse [Carvalho et al. 2016].

Laut Capogna et al. [2011] kann die geringere Inzidenz motorischer Blockaden unter Bolusgabe jedoch nicht gänzlich auf den nur geringfügig niedrigeren Lokalanästhetikaverbrauch zurückgeführt werden. Analgesie und Motorblockade entstünden durch „Wanderung“ von Lokalanästhetikum aus dem Extraneuralraum in den Nerven entlang eines Diffusionsgradienten. Mit der Zeit glichen sich die intra- und extraneuronale Konzentration an und ein Diffusionsgleichgewicht stelle sich ein. Übersteige die intraneuronale Konzentration die extraneuronale Konzentration (durch Dispersion, Verdünnung, Gewebebindung und Absorption) kehre sich der Diffusionsgradient um und die Motorblockade sei rückläufig. Bei bolusweiser Applikation reiche die intraneuronale Konzentration des Lokalanästhetikums für eine Motorblockade nicht aus, da zwischen den Bolusgaben Lokalanästhetikum aus den Nervenfasern diffundiere. Im Gegensatz dazu bedinge die durchgehend höhere extraneuronale Konzentration unter kontinuierlicher Infusion eine ausreichend hohe intraneuronale Konzentration für die Blockade der motorischen Fasern. Demensprechend sei die Wahrscheinlichkeit einer Motorblockade bei Bolusgabe einer niedrig konzentrierten Lokalanästhetikalösung geringer, da die intraneuronale Menge an Lokalanästhetikum für eine motorische Blockade nicht ausreiche.

4.2.9.2 Sensorische Blockadeausbreitung

Die sensorische Blockadeausbreitung wurde in der Metanalyse von Georg et al. [2013] anhand von 4 Studien mit unterschiedlichen Erhebungszeitpunkten ausgewertet [Chua & Sia 2004; Leo et al. 2010; Lim et al. 2010; Sia et al. 2007]. Ein signifikanter Unterschied der beiden Applikationsmodi hinsichtlich der sensorischen Blockade konnte nicht dargestellt werden. Nach gynäkologischer

Abdominalchirurgie konnte hingegen ein signifikanter Unterschied gezeigt werden; in der randomisierten, doppelblinden Studie von Ueda et al. mit 16 Patientinnen (CEI=8, PIEB=8) ging die intermittierende Gabe von Ropivacain 0,75 % 1 ml alle 20 min verglichen mit der kontinuierlichen Gabe von 3 ml/h mit einer ausgedehnteren sensorischen Blockade einher. Auch Duncan et al. [1998] fanden eine größere sensorische Blockadeausbreitung unter stündlicher Bolusgabe von 5 ml Bupivacain 0,375 % im Vergleich zur kontinuierlichen Applikation dieser Dosis.

4.2.9.3 Analgesiequalität

Zur Bestimmung der Schmerzintensität wurde in der vorliegenden Studie die 11-stufige Numerische Rating Skala (NRS) verwendet. Aufgrund geringer Fehlerquoten, hohen Patientenakzeptanz, einfacher Anwendbarkeit und einer hohen Sensitivität gilt die NRS als bevorzugte Methode der Schmerzerfassung [S3-Leitlinie “Behandlung akuter perioperativer und posttraumatischer Schmerzen” 2007, Safikhani et al. 2018]. Nach Serlin et al. [1995] beschreiben die NRS-Werte von 1-4 eine leichte, von 5-6 mittelstarke und von 7-10 starke Schmerzintensität. Diese war zu jedem Zeitpunkt zwischen den Gruppen vergleichbar. In beiden Gruppen lagen die medianen Schmerzangaben zu jedem Erhebungszeitpunkt in Ruhe und bei Belastung im Bereich des leichten Schmerzes und unter der festgelegten Interventionsgrenze von $NRS > 4$ (Tabelle 5). Dieses Ergebnis unterstreicht eine gute analgetische Wirksamkeit beider Applikationsmodi. Am ersten Erhebungszeitpunkt „T0“ ergaben sich für beide Gruppen mediane NRS-Werte von 0 in Ruhe und bei Belastung. Dies ist vermutlich durch die Restwirkung des hohen Initialbolus (15 ml Ropivacain 0,375 %), der zur Objektivierung des EDA-Effektes in dieser Dosis gewählt wurde, zu erklären. In den meisten vergleichbaren Studien wurden ausschließlich die Ruheschmerzwerte erhoben. Jedoch ist besonders die Schmerzintensität bei Bewegung und Belastung entscheidend für eine adäquate

postoperative Mobilisierung und Atmung und zur Reduzierung des kardiopulmonalen und thromboembolischen Risikos [Breivik et al. 2008]. Deshalb wurde in der vorliegenden die Schmerzintensität in Ruhe, bei Bewegung und unter Belastung erhoben.

Sowohl die Metanalysen von George et al. [2013] als auch von Xu et al. [2019] konnten keine statistisch signifikante Verbesserung der Schmerzscores unter PIEB verglichen mit CEI nachweisen. Dennoch hatten einige geburtshilfliche Studien niedrigere Schmerzscores der PIEB-Gruppe zum Ergebnis [Chua & Sia 2004, Fang et al. 2016, Kang et al. 2013, Lin et al. 2016]. Beide Studien, die die Analgesiequalität von PIEB- und CEI-Modus nach großen abdominalgynäkologischen Eingriffen verglichen, zeigten niedrige Schmerzscores unter Verwendung des PIEB-Modus [Duncan et al. 1998; Satomi et al. 2018]. Während Higashi et al. [2019] nach Thoraxchirurgie keinen Gruppenunterschied fanden, konnten Kang et al. [2013] niedrigere Schmerzscores in der PIEB-Gruppe nach Implantation von Knie-Totalendoprothesen nachweisen. Die Metanalyse von Xu et al. [2019] ergab zudem eine statistisch signifikante Reduktion von Durchbruchschmerzen zugunsten der PIEB-Gruppe. Dementgegen konnte keine Studie eine geringere Analgesie unter intermittierender Bolusapplikation finden. Alles in allem ist die derzeitige Studienlage zur Analgesiequalität beim PIEB-Modus im Vergleich zum kontinuierlichen Modus uneinheitlich.

Die höhere analgetische Wirksamkeit der intermittierenden Bolusapplikation beruht vermutlich auf einer besseren Ausbreitung der Lokalanästhetikalösung im Epiduralraum und damit einhergehend einer besseren sensorischen Blockade. Diese Annahme geht auf Ergebnisse verschiedener in vitro und in vivo Studien zurück. Hogan et al. [2002] injizierten in ihrer Kadaverstudie Farblösung in den lumbalen Epiduralraum und fertigten Gefrierschnitte an. Die Autoren fanden, dass sich die Lösung im Epiduralraum nicht einheitlich, sondern in Form vieler kleiner Rinnsale entlang anatomischer Strukturen

bewegte. Die gleichmäßigste Ausbreitung wurde bei epiduraler Injektion großer Volumina und entsprechend hohem Injektionsdruck beobachtet [Hogan 2002]. Kaynar et al. [1999] verglichen in einem in vitro Experiment die Ausbreitung einer Methylenblaulösung durch einen multiorifizierten Katheter bei kontinuierlicher und bolusweiser Infusion (gleicher stündliche Volumengabe) in semiabsorbierendem Papier. Dabei konnte eine größere Ausbreitung unter bolusweiser Infusion demonstriert werden. In der klinischen Studie von Ueda et al. [2005] konnte bei gynäkologischen Patientinnen ebenfalls eine bessere Ausbreitung belegt werden; so ging die intermittierende Gabe von Ropivacain 1 ml alle 20 min verglichen mit der kontinuierlichen Gabe 3 ml/h mit einer ausgedehnteren sensorischen Blockade einher.

Zudem deuten Daten von Ginosar et al. [2003] darauf hin, dass die bolusweise epidurale Gabe lipophiler Opioide in einer segmentalen – im Gegensatz zur vorwiegend systemischen – Opioidanalgesie unter kontinuierlicher Infusion resultiert. In der doppelblinden Cross-over-Studie erhielten alle 10 Studienteilnehmer epidurales Fentanyl kontinuierlich und als Bolus zu verschiedenen Zeitpunkten. Mittels Hitze- und elektrischen Schmerztests im Bereich lumbaler und kranialer Dermatome wurde zwischen segmentaler und supraspinaler analgetischer Wirkung differenziert [Ginosar et al. 2003]. Wenngleich nur ein kleiner Teil des Opioids die spinalen Opioidrezeptoren erreicht, kann dieser bei PIEB einen analgetischen Effekt auf spinaler Ebene erwirken [Wong et al. 2011]. Dieser Effekt trägt möglicherweise zur Senkung des Lokalanästhetikum/Opioid-Gemisches verglichen mit der CEI bei [Wong et al. 2011].

4.2.10 PIEB Einstellungen

4.2.10.1 Modulation

Die Zusammensetzung und Konzentration der Lokalanästhetikallösung, Bolusvolumen, Bolusabgaberraten und Zeintintervalle sowie das Katheterspitzendesign (Ein-Loch-Katheter vs. Multiorifiziert [multi-hole]) können die Effektivität des PIEB-Modus beeinflussen. Das optimale PIEB-Regime, welches die höchste Effektivität bei gleichzeitiger Reduktion etwaiger Nebenwirkungen erreicht, kann derzeit noch nicht definiert werden. Bislang haben sich nur wenige Studien dieser Fragestellung gewidmet [Carvalho et al. 2016; Epsztein Kanczuk et al. 2017; Klumpner et al. 2016; Lange et al. 2018; Tien et al. 2016; Wong et al. 2011, 2006; Zakus et al. 2018].

4.2.10.2 Bolusabgaberrate

Anhand eines in vitro Modells von Klumpner et al. [2016] konnte demonstriert werden, dass höhere Bolusabgaberraten in höheren Spitzeninjektionsdrücken resultieren. Dazu wurden die Spitzendrücke bei Bolusabgaberraten von 100, 175, 300 und 400 ml/h über einlöchrige und multiorifizierende Katheter bestimmt. Aufgrund der Assoziation zwischen hohen Injektionsdrücken und einer verbesserten Ausbreitung der Lokalanästhetikallösung im Epiduralraum [Hogan 2002; Kaynar and Shankar 1999] könnte eine Erhöhung der Bolusabgaberrate mit klinisch relevanten Auswirkungen einhergehen. Besonders Patienten mit einem asymmetrischen Block oder anatomischen Barrieren könnten von einer besseren Ausbreitung der epiduralen Lösung profitieren [Lange et al. 2018].

Wong et al. beobachteten höhere stündliche Bupivacainverbrauchswerte bei einer Bolusabgaberrate 300 ml/h (9.9 mg) in ihrer randomisierten, klinischen Studie aus der geburtshilflichen Anästhesie verglichen mit 400 ml/h (8.8 mg) in

einer Folgestudie unter Verwendung von einlöchrigen Kathetern. [Lange et al. 2018; Wong et al. 2011, 2006].

Der Bolusabgabereffekt kann jedoch auch schon bei niedrigeren Infusionsgeschwindigkeiten beobachtet werden: So zeigten Chua und Sia [2004] eine bessere Analgesiequalität und längere Analgesiedauer in der PIEB-Gruppe gegenüber der CEI-Gruppe bei einer vergleichsweise niedrigen Bolusabgaberate von 100 ml/h. Dies führen die Autoren auf die Verwendung multiorifizierender Katheter zurück. Klumpner et al. zeigten in ihrer in vitro Studie, dass unter Anwendung von multiorifizierenden verglichen mit einlöchrigen Kathetern bei jeder Bolusabgaberate höhere Spitzendrücke erreicht werden können [Klumpner et al. 2016; Lange et al. 2018].

Den Einfluss der Bolusabgaberate auf den Bedarf an zusätzlichen Bolusgaben und den Bupivacainverbrauch als Indikatoren der Analgesiequalität untersuchten Lange et al. [2018] in einer randomisierten, kontrollierten Untersuchung anhand von 210 geburtshilflichen Patientinnen. Diese erhielten stündlich einen Bolus 10 ml Bupivacain 0.625 mg/ml mit Fentanyl 1.95 µg/ml mit einer Infusionsgeschwindigkeit von 100 ml/h oder 300 ml/h. Eine signifikante Verbesserung der Outcome-Parameter unter der hohen Bolusabgaberate von 300 ml/h konnte nicht gezeigt werden [Lange et al. 2018].

Jedoch ist die Verwendung hoher Bolusabgabraten potentiell mit einer erhöhten Inzidenz an Okklusionsalarmen vergesellschaftet. Carvalho et al. [2016] berichteten eine höhere Inzidenz von Okklusionsalarmen bei einer Bolusabgaberate von 400 ml/h verglichen mit 250 ml/h. Als Mechanismus liegt der steigende Katheterwiderstand bei Erhöhung der Bolusabgaberate zugrunde [Carvalho et al. 2016]. Daher muss bei Bolusabgaberraten über 250 ml/h ein „high flow tubing“ verwendet werden, welches mit zusätzlichen Kosten einhergeht [Lange et al. 2018]. Eine verbesserte Wirksamkeit hoher Bolusabgaberraten sollte gesichert sein, um die Kostensteigerung zu rechtfertigen. In der vorliegenden Studie wurde eine Bolusabgaberate von

210 ml/h verwendet. Auch hier wurden durch den Schmerzdienst zumindest subjektiv vermehrt Okklusionsalarme unter PIEB-Gabe verglichen mit CEI-Gabe berichtet (nicht quantifiziert).

4.2.10.3 Zeitintervall und Bolusgröße

Wong et al. untersuchten in einer randomisierten Studie den Einfluss von Bolusgröße und Zeitintervall anhand von 190 geburtshilflichen Patientinnen in 3 Vergleichsgruppen mit PIEB (2,5 ml alle 15 min, 5 ml alle 30 min, 10 ml alle 60 min) unter Verwendung von Bupivacain 0.0625 % mit Fentanyl 1,95 µg/ml [Wong et al. 2011]. Die Ausweitung des Bolusintervalls von 15 auf 60 Minuten resultierte in einem geringeren Lokalanästhetikaverbrauch bei vergleichbarer Analgesie und Patientinnenzufriedenheit [Carvalho et al. 2016]. Bei der Zahl an PCEA-Anforderungen und manuellen Bolusgaben, der Zeit bis zur ersten PCEA-Bolusanforderung und der sensorischen Blockadeausbreitung wurde kein Unterschied beobachtet. Somit konnte ein reduzierter Lokalanästhetikaverbrauch bei Applikation größerer Bolusvolumina bei längeren Zeitintervallen verglichen mit kleineren Bolusvolumina bei kürzeren Zeitintervallen zwischen den intermittierenden Bolusgaben gezeigt werden [Wong et al. 2011]. Dementsprechend verwendete die einzige Studie in der keine Überlegenheit des PIEB-Modus gegenüber dem CEI-Modus nachgewiesen werden konnte – eine randomisierte, doppelblinde Untersuchung mit 50 Gebärenden – ein vergleichsweise geringes intermittierendes Bolusvolumen bei kurzem Zeitintervall (2,5 ml alle 15 min) [Lim et al. 2010]. Bei Verwendung niedrig konzentrierter Lokalanästhetikallösungen, die mit einer geringen Inzidenz an Motorblockaden assoziiert sind, ist diese Einsparung jedoch von untergeordneter klinischer Relevanz [Wong et al. 2011].

Tien et al. [2016] verglichen die PIEB-Gabe von 5 ml alle 60 min mit 3 ml alle 30 min. Ein Unterschied im stündlichen Lokalanästhetikaverbrauch (9,5 vs.

9,7 ml/h), PCEA-Anforderungen, Rescue-Bolusgaben und der Inzidenz an Motorblockaden konnte nicht festgestellt werden.

Das optimale Zeitintervall zur Herstellung einer effektiven Analgesie bei 90 % der Patientinnen unter Verwendung einer ähnlichen epiduralen Lösung (10 ml Bupivacain 0.0625 %) beträgt laut einer doppelblinden Studie von Epsztein Kanczuk et al. [2017] mit 40 geburtshilflichen Patientinnen 40 min. Um den Einfluss der PIEB-Technik auf den Lokalanästhetikaverbrauch besser bestimmen zu können, wurde auf zusätzliche PCEA-Bolusgaben verzichtet, um diese als potentielle Störvariablen auszuschließen. Zakus et al. [2018] führten eine prospektive, doppelblinde Studie mit 40 geburtshilflichen Patientinnen zur Bestimmung des optimalen Bolusvolumens bei einem Zeitintervall von 40 min durch. Laut Studienergebnissen darf unter Verwendung von Bupivacain 0.0625 % mit Fentanyl 2 µg/ml das Bolusvolumen 10 ml nicht unterschreiten, um eine effektive Analgesie herzustellen [Zakus et al. 2018]. Jedoch traten unter den gewählten Einstellung (Bolusgröße 10 ml; Zeitintervall 40 min) bei einem großen Teil der Patientinnen sensorische Blockaden oberhalb des Segmentes T6 auf [Zakus et al. 2018].

4.3 Limitationen

Im Verlauf der Studie trat eine relevante Anzahl von Dropouts auf, sodass von den 60 randomisierten Patientinnen nur 41 in die Datenanalyse eingeschlossen werden konnten. Hauptursache stellte ein versehentliches Löschen der Pumpenhistorie ohne Dokumentation des applizierten Volumens bei Wechsel der Infusionsbeutel durch die zuständigen Mitarbeiter im Akutschmerzdienst dar. Da diese Dokumentation außerhalb von Studien in der klinischen Routine nicht regelhaft etabliert ist, wurde die Dokumentation bei 9 Studienteilnehmerinnen nicht regelhaft durchgeführt, sodass es zu einem Verlust des primären Endpunktes kam. Aufgrund des langen postoperativen Untersuchungsintervalls war eine lückenlose Dokumentation durch das

Studienteam allein nicht möglich und diese Dropout-Quote leider daraus resultierend. Durch die unerwartet hohe Dropout-Rate ergab sich in der post hoc Poweranalyse des vorliegenden Projektes eine Power von 73%. Dieser Wert liegt unter der angestrebten Power von mindestens 80-90% und ist mit dem Risiko verbunden, echte Unterschiede nicht aufzeigen zu können [Röhrig et al. 2009, 2010].

Bei der Interpretation des kumulierten Lokalanästhetikaverbrauchs ist zu berücksichtigen, dass die Therapiedauer von Pumpenstart (bei Hautschnitt) bis zum ersten Erhebungszeitpunkt an T0 um 18.00 Uhr variiert. Die Wahl der Dokumentationszeitpunkte orientierte sich in der vorliegenden Arbeit an bis dato publizierten Studien, die vergleichbare Zeitpunkte vordefinierten. Da der höhere erforderliche Druck im intermittierenden Modus mit einem gesteigerten Energieverbrauch einhergeht, kam es bei Patienten der PIEB-Gruppe zudem häufiger zu akzidentiellen Therapiepausierungen durch leere Batterien. Diese Einflussfaktoren könnten möglicherweise zu einer Inhomogenität der Gruppen beim Lokalanästhetikaverbrauch führen.

Weiterhin stellt sich die Frage der Wirtschaftlichkeit des PIEB-Modus. Eine ökonomische Analyse der beiden epiduralen Applikationsverfahren wurde nicht durchgeführt. Jedoch lassen verschiedene Faktoren einen höheren Kostenaufwand unter Verwendung des PIEB-Modus vermuten. Zum einen ist das kommerzielle Angebot PIEB-fähiger Pumpen aktuell noch stark begrenzt was sich in höheren Kosten für Pumpen mit PIEB-Modus niederschlagen könnte. Zum anderen geht der höhere erforderliche Arbeitsdruck der Pumpe im intermittierenden Modus mit einem gesteigerten Energieverbrauch einher. Häufiger anfallende Batteriewechsel stellen nicht nur eine ökonomische und ökologische Belastung dar, sondern sind auch mit einem erhöhten Arbeitsaufwand für den Schmerzdienst verbunden. Deshalb sollte die Verwendung AC-Adaptoren oder wieder aufladbaren Batterien in Betracht gezogen werden.

4.4 Ausblick

Die in dieser Studie erhobenen Daten nach großer gynäkologischer Tumorchirurgie sind vereinbar mit der Feststellung aus der geburtshilflichen Anästhesie, dass mit dem PIEB-Modus eine dem kontinuierlichen Applikationsmodus vergleichbare Analgesiequalität bei geringerem Lokalanästhetikaverbrauch erreicht werden kann.

Die Identifizierung des optimalen PIEB-Regimes mit der höchsten analgetischen Effektivität bei gleichzeitig geringer Nebenwirkungsrate bedarf noch weiterer klinischer Studien. Hierbei sollten Zusammensetzung und Konzentration der Lokalanästhetikallösung, Bolusvolumen, Bolusabgaberraten und Zeitintervalle bei Verwendung von Standardkathetern analysiert werden. Zur Verbesserung der allgemein spärlichen Datenlage außerhalb der geburtshilflichen Anästhesie sind zukünftige Untersuchungen bezüglich der Effektivität des PIEB-Modus auch für andere Eingriffstypen neben der gynäkologischen Tumorchirurgie wünschenswert. Daraus gewonnene Erkenntnisse könnten das Indikationsspektrum des PIEB-Modus auf andere Bereiche ausweiten. Bei Durchführung weiterer Studien sollten die Zeitpunkte der Datenerhebung zeitlich an die Applikationszeitpunkte der PIEB-Boli angepasst werden, um methodologische Fehler zu vermeiden.

Im Falle einer Implementierung von PIEB müssen verschiedene Aspekte bedacht werden. Wenngleich gegenwärtig keine zusätzlichen Risiken der Bolusapplikation gegenüber der kontinuierlichen Applikation beschrieben sind, könnte die Bolus Applikation mit abrupten physiologischen Veränderungen assoziiert sein (Blutdruckabfall, Motorblock) [Carvalho et al. 2016]. Die Manipulation der Pumpparameter sollte in Einzelschritten erfolgen, damit die jeweiligen Auswirkungen ausgewertet werden können (Blutdruck, sensorische- und motorische Blockade) [Carvalho et al. 2016]. Bei Patienten mit starken postoperativen Schmerzen und insgesamt ungenügend effektiver

PCEA der PIEB-Modus dem CEI-Modus insofern unterlegen, als dass die maximal patientenkontrollierte Volumenapplikation geringer ist. Darüber hinaus erfordert die Einführung des PIEB-Modus eine Anschaffung PIEB-fähiger Studienpumpen. Von großer Bedeutung ist auch die Schulung von Pflegepersonal und Ärzten.

Zusammenfassung

Hintergrund: Das Standardapplikationsverfahren der epiduralen Analgesie ist die kontinuierliche epidurale Infusion (CEI). In der geburtshilflichen Anästhesie zeigte ein modifiziertes Applikationsverfahren, die programmierte intermittierende epidurale Bolusapplikation (PIEB), einen reduzierten Lokalanästhetikabedarf und eine höhere Patientinnenzufriedenheit.

Zielsetzung: Ziel der vorliegenden Studie Untersuchung war es, postoperative Analgesiequalität, Lokalanästhetikaverbrauch sowie Nebenwirkungen von PIEB und CEI-Modus nach großen gynäkologischen Tumoroperationen zu vergleichen.

Methodik: 60 Patientinnen mit Operation unter kombinierter Epidural- und Allgemeinanästhesie wurden in zwei Gruppen randomisiert. In der CEI-Gruppe erfolgte die Basalmedikation mit einer kontinuierlichen epiduralen Gabe von 6 ml/h Ropivacain 0,2%; in der PIEB-Gruppe wurde diese Dosis stündlich als Bolus mit einer Rate von 210 ml/h infundiert. Zusätzlich zur Basalmedikation war in beiden Gruppen eine patientenkontrollierte Bolusgabe mit einem Bolusvolumen von 4 ml und einer Lock-Out-Zeit von 30 min möglich. Folgende Daten wurden bis zum Abend des zweiten postoperativen Tages erhoben: Lokalanästhetikaverbrauch, Schmerzscore, Zufriedenheit, Nebenwirkungen.

Ergebnisse: 41 Datensets wurden in die Intention-to-treat Analyse einbezogen (CEI: n = 20, PIEB: n = 21). Bezüglich des primären Endpunkts „kumulatives PCEA-Bolusvolumen bis Tag 2 zeigte sich kein signifikanter Gruppenunterschied (PIEB: 12 ml (6-32 ml) vs. CEI: 28 ml (5-44 ml, p = 0,244). Das Gesamtvolumen war in der PIEB-Gruppe signifikant niedriger als in der CEI-Gruppe (PIEB: 306 ml (259-322,1 ml) vs. CEI: 355 ml (330,1-

379,7 ml), $p=0,004$), ebenso das verbrauchte Basalvolumen (PIEB: 306 ml (259-322,1 ml), CEI: 325.7 ml (314,2-337,8 ml), $p=0,005$). Schmerzscores und Zufriedenheit waren zu jedem Erhebungszeitpunkt in beiden Gruppen vergleichbar. Bei den erfassten Nebenwirkungen, wie postoperative Übelkeit oder Erbrechen, Hypotonien, motorische Beeinträchtigung zeigten sich keine klinisch relevanten Unterschiede.

Schlussfolgerung: Die programmierte intermittierende Epiduralapplikation erwies sich in dieser Studie als effektives Analgesieverfahren mit im Vergleich zur kontinuierlichen Applikation reduziertem Ropivacainverbrauch. Für die Senkung des PCEA-Bolusvolumens, der Analgesiequalität, sowie die erfassten Nebenwirkungen konnten keine klinisch relevanten Vorteile gegenüber dem kontinuierlichen Verfahren dargestellt werden.

Summary

Background: Continuous epidural infusion (CEI) is the standard application mode for epidural analgesia. A modified application mode, the programmed intermittent epidural bolus application (PIEB), showed reduced local anesthetic consumption and improved patient satisfaction in obstetric analgesia.

Objective: To compare postoperative analgesia quality, local anesthetic consumption, as well as side effects of PIEB and CEI mode after major gynecological surgery.

Methods: 60 patients with surgery under combined epidural and general anesthesia were randomized to 2 groups. In the CEI group basal medication was given with a continuous epidural dose of 6 ml/h ropivacaine 0.2%; in the PIEB group, this dose was injected hourly at a bolus at a rate of 210 ml/h. In addition to basal medication, patient-controlled bolus administration with a bolus volume of 4 ml and a lock-out time of 30 min was possible in both groups. Data on local anesthetic consumption, pain scores, satisfaction side effects were collected until the evening of the second postoperative day.

Results: 41 data sets were included in the intention-to-treat analysis (CEI: $n = 20$, PIEB: $n = 21$). There was no significant group difference (PIEB: 12 ml (6-32 ml) vs CEI: 28 ml (5-44 ml, $p = 0.244$) for the primary endpoint "cumulative PCEA bolus volume until day 2". Total volume was significantly reduced in the PIEB group compared to the CEI group (PIEB: 306 ml (259-322.1 ml) vs. CEI: 355 ml (330.1-379.7 ml), $p = 0.004$), as well as the used basal volume (PIEB: 306 ml (259 ml) 322.1 ml), CEI: 325.7 ml (314.2-337.8 ml), $p = 0.005$) Pain scores and satisfaction were comparable at each time point in both groups. There were no clinically relevant differences with regard to side

effects such as postoperative nausea or vomiting, hypotension, and motor impairment.

Conclusion: The programmed intermittent epidural application was found to be an effective analgesic procedure with reduced total ropivacaine consumption in this study. The PCEA bolus volume reduction, analgesia quality, and reported adverse events did not show any clinically relevant benefits over the continuous mode.

Literaturverzeichnis

- 1) Angster, R., 2019. Postoperative Schmerztherapie: Physiologische Konsequenzen unbehandelter Schmerzen, in: Rossaint, R., Werner, C., Zwißler, B. (Hrsg.), *Die Anästhesiologie*, Springer Reference Medizin. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, pp. 1883–1886.

- 2) Angster, R., 2019. Postoperative Schmerztherapie: Regionale Analgesie, in: Rossaint, R., Werner, C., Zwißler, B. (Hrsg.), *Die Anästhesiologie*, Springer Reference Medizin. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, pp. 1907–1924.

- 3) Angster, R., Hainsch-Müller, I., 2005. Postoperatives Schmerzmanagement. *Der Anaesthesist* 54, 505–533.

- 4) Apfel, C.C., Heidrich, F.M., Jukar-Rao, S., Jalota, L., Hornuss, C., Whelan, R.P., Zhang, K., Cakmakkaya, O.S., 2012. Evidence-based analysis of risk factors for postoperative nausea and vomiting. *British Journal of Anaesthesia* 109, 742–753.

- 5) Apfel, C.C., Roewer, N., 2004. Postoperative Übelkeit und Erbrechen. *Der Anaesthesist* 53, 377–392.

- 6) Armstrong, S., Fernando, R., 2016. Side Effects and Efficacy of Neuraxial Opioids in Pregnant Patients at Delivery: A Comprehensive Review. *Drug Safety* 39, 381–399.

- 7) Badner, N.H., Doyle, J.A., Smith, M.H., Herrick, I.A., 1996. Effect of varying intravenous patient-controlled analgesia dose and lockout interval while maintaining a constant hourly maximum dose. *Journal of*

-
- Clinical Anesthesia 8, 382–385.
- 8) Beland, B., Prien, T., Aken, H.V., 1997. Rückenmarknahe Regionalanästhesien bei Bakteriämie. *Der Anaesthesist* 46, 536–547.
 - 9) Block, B.M., Liu, S.S., Rowlingson, A.J., Cowan, A.R., Cowan, Jr, J.A., Wu, C.L., 2003. Efficacy of Postoperative Epidural Analgesia: A Meta-analysis. *Journal of the American Medical Association* 290, 2455.
 - 10) Bomberg, H., Bayer, I., Wagenpfeil, S., Kessler, P., Wulf, H., Standl, T., Gottschalk, A., Döffert, J., Hering, W., Birnbaum, J., Spies, C., Kutter, B., Winckelmann, J., Liebl-Biereige, S., Meissner, W., Vicent, O., Koch, T., Sessler, D.I., Volk, T., Raddatz, A., 2018. Prolonged Catheter Use and Infection in Regional Anesthesia: A Retrospective Registry Analysis. *Anesthesiology* 128, 764–773.
 - 11) Brack, A., Schäfer, M., 2019. Nichtopioidanalgetika in der Anästhesiologie, in: Rossaint, R., Werner, C., Zwißler, B. (Hrsg.), *Die Anästhesiologie*, Springer Reference Medizin. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, pp. 315–342.
 - 12) Breen, T.W., Shapiro, T., Glass, B., Foster-Payne, D., Oriol, N.E., 1993. Epidural Anesthesia for Labor in an Ambulatory Patient. *Anesthesia & Analgesia* 77, 919-924.
 - 13) Breivik, H., Borchgrevink, P.C., Allen, S.M., Rosseland, L.A., Romundstad, L., Hals, E.K.B., Kvarstein, G., Stubhaug, A., 2008. Assessment of pain. *British Journal of Anaesthesia* 101, 17–24.
 - 14) Brull, R., McCartney, C., Chan, V., El-Beheiry, H., 2007. Neurological

-
- Complications After Regional Anesthesia: Contemporary Estimates of Risk. *Anesthesia & Analgesia* 104, 965–974.
- 15) Bucher, M., 2017. Periduralanästhesie. Psychrembel online, unter: <https://www.psychrembel.de/Periduralan%C3%A4sthesie/K0GLJ> (abgerufen am 09.12.2018).
 - 16) Buddeberg, B.S., Bandschapp, O., Girard, T., 2019. Post-dural puncture headache. *Minerva Anestesiologica* 85, 543–553.
 - 17) Bürkle, H., 2010. Regionale Opioidtherapie, in: Van Aken, H., Wulf, H. (Hrsg). *Lokalanästhesie, Regionalanästhesie, Regionale Schmerztherapie* (3. vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage). Thieme, Stuttgart, 672-685.
 - 18) Bushra, R., Aslam, N., 2010. An Overview of Clinical Pharmacology of Ibuprofen. *Oman Medical Journal* 25, 155–1661.
 - 19) Brodner, G., Meissner, A., Rolf, N., Van Aken, H., 1997. Die thorakale Epiduralanästhesie – mehr als ein Anästhesieverfahren. *Der Anaesthesist* 46, 751-762.
 - 20) Cao, X., White, P.F., Ma, H., 2017. An update on the management of postoperative nausea and vomiting. *Journal of Anesthesia* 31, 617–626.
 - 21) Capogna, G., Camorcia, M., Stirparo, S., Farcomeni, A., 2011. Programmed intermittent epidural bolus versus continuous epidural infusion for labor analgesia: the effects on maternal motor function and labor outcome. A randomized double-blind study in nulliparous women. *Anesthesia and Analgesia*. 113, 826–831.

- 22) Carvalho, B., George, R.B., Cobb, B., McKenzie, C., Riley, E.T., 2016. Implementation of Programmed Intermittent Epidural Bolus for the Maintenance of Labor Analgesia. *Anesthesia & Analgesia* 123, 965-971

- 23) Chapman, C.R., Vierck, C.J., 2017. The Transition of Acute Postoperative Pain to Chronic Pain: An Integrative Overview of Research on Mechanisms. *The Journal of Pain* 18, 1-38.

- 24) Choi, P.T., Galinski, S.E., Takeuchi, L., Lucas, S., Tamayo, C., Jadad, A.R., 2003. PDPH is a common complication of neuraxial blockade in parturients: a meta-analysis of obstetrical studies. *Canadian Journal of Anesthesia* 50, 460–469.

- 25) Chrubasik, J., Wiemers, K., 1985. Continuous-plus-on-demand Epidural Infusion of Morphine for Postoperative Pain Relief by Means of a Small, Externally Worn Infusion Device. *Anesthesiology: The Journal of the American Society of Anesthesiologists* 62, 263–267.

- 26) Chua, S.M.H., Sia, A.T.H., 2004. Automated intermittent epidural boluses improve analgesia induced by intrathecal fentanyl during labour. *Canadian Journal of Anesthesia* 51, 581–585.

- 27) Craß, D., Gerheuser, F., Schwemmer, U., 2019. Rückenmarknahe Regionalanästhesie: Epiduralanästhesie, in: Rossaint, R., Werner, C., Zwißler, B. (Hrsg.), *Die Anästhesiologie*, Springer Reference Medizin. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, pp. 851–868.

- 28) Craß, D., Gerheuser, F., Schwemmer, U., 2019. Rückenmarknahe Regionalanästhesie: Anatomie, Physiologie, Kontraindikationen,

-
- Komplikationen, Antikoagulation, in: Rossaint, R., Werner, C., Zwißler, B. (Hrsg.), *Die Anästhesiologie*, Springer Reference Medizin. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, pp. 811–833.
- 29) Deutsche Interdisziplinäre Vereinigung für Schmerztherapie, 2007. S3-Leitlinie “Behandlung akuter perioperativer und posttraumatischer Schmerzen”. AWMF-Register Nr. 041/001 (Stand 21.05.2007 inklusive Änderungen vom 20.04.2009).
- 30) Doctor, J.R., Ranganathan, P., Divatia, J.V., 2014. Paraplegia following epidural analgesia: A potentially avoidable cause? *Saudi Journal of Anaesthesia* 8, 284–286.
- 31) Dolin, S.J., Cashman, J.N., 2005. Tolerability of acute postoperative pain management: nausea, vomiting, sedation, pruritis, and urinary retention. Evidence from published data. *British Journal of Anaesthesia* 95, 584–591.
- 32) Duncan, L.A., Fried, M.J., Lee, A., Wildsmith, J.A., 1998. Comparison of continuous and intermittent administration of extradural bupivacaine for analgesia after lower abdominal surgery. *British Journal of Anaesthesia* 80, 7–10.
- 33) Edler, A.A., Mariano, E.R., Golianu, B., Kuan, C., Pentcheva, K., 2007. An Analysis of Factors Influencing Postanesthesia Recovery After Pediatric Ambulatory Tonsillectomy and Adenoidectomy. *Anesthesia & Analgesia* 104, 784–789.
- 34) Epsztein Kanczuk, M., Barrett, N.M., Arzola, C., Downey, K., Ye, X.Y., Carvalho, J.C.A., 2017. Programmed Intermittent Epidural Bolus for

-
- Labor Analgesia During First Stage of Labor: A Biased-Coin Up-and-Down Sequential Allocation Trial to Determine the Optimum Interval Time Between Boluses of a Fixed Volume of 10 ml of Bupivacaine 0.0625% With Fentanyl 2 µg/ml. *Anesthesia & Analgesia* 124, 537–541.
- 35) Fang, X., Xie, L., Chen, X., 2016. Clinical efficacy of programmed intermittent epidural bolus and continuous epidural infusion for labor analgesia. *Journal of Clinical Anesthesiology* 33, 757–760.
- 36) Farmer, A.D., Holt, C.B., Downes, T.J., Ruggeri, E., Del Vecchio, S., De Giorgio, R., 2018. Pathophysiology, diagnosis, and management of opioid-induced constipation. *Lancet Gastroenterology and Hepatology* 3, 203–212.
- 37) Farquhar-Smith, P., Chapman, S., 2012. Neuraxial (epidural and intrathecal) opioids for intractable pain. *British Journal of Anaesthesia* 6, 25–35.
- 38) Feldheiser, A., Aziz, O., Baldini, G., Cox, B.P.B.W., Fearon, K.C.H., Feldman, L.S., Gan, T.J., Kennedy, R.H., Ljungqvist, O., Lobo, D.N., Miller, T., Radtke, F.F., Ruiz Garces, T., Schricker, T., Scott, M.J., Thacker, J.K., Ytrebø, L.M., Carli, F., 2016. Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) for gastrointestinal surgery, part 2: consensus statement for anaesthesia practice. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 60, 289–334.
- 39) Fettes, P.D.W., Moore, C.S., Whiteside, J.B., Mcleod, G.A., Wildsmith, J.A.W., Moore, C.S., Whiteside, J.B., 2006. Intermittent vs continuous administration of epidural ropivacaine with fentanyl for analgesia during labour. *British Journal of Anaesthesia* 97, 359–364.

- 40) Fink, T., 2018. Periduralanästhesie, in: Larsen, R. (Hrsg.), *Anästhesie* (11. Auflage). Urban & Fischer, München, pp. 487–512.
- 41) Fink, T., 2018. Spinalanästhesie, in: Larsen, R. (Hrsg.), *Anästhesie* (11. Auflage). Urban & Fischer, München, pp. 455–486.
- 42) Fink, T., 2018. Schmerztherapie, in: Larsen, R. (Hrsg.), *Anästhesie* (11. Auflage). Urban & Fischer, München, pp. 687–721.
- 43) Gambling, D.R., Colm Cole, P.Y., McMorland, G.H., Palmer, L., 1988. A comparative study of patient controlled epidural analgesia (PCEA) and continuous infusion epidural analgesia (CIEA) during labour. *Canadian Journal of Anaesthesia* 35, 249–254.
- 44) Gan, T.J., 2017. Poorly controlled postoperative pain: prevalence, consequences, and prevention. *Journal of Pain Research* Volume 10, 2287–2298.
- 45) George, R.B., Allen, T.K., Habib, A.S., 2013. Intermittent Epidural Bolus Compared with Continuous Epidural Infusions for Labor Analgesia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Anesthesia & Analgesia* 116, 133–144.
- 46) Ginosar, Y., Riley, E.T., Angst, M.S., 2003. The site of action of epidural fentanyl in humans: the difference between infusion and bolus administration. *Anesthesia & Analgesia*. 97, 1428–1438.
- 47) Gisler, T.R., Egil, S., 2016. Die postoperativen Schmerzen im Visier. *Anästhesiepflege* 109, 30-33.

- 48) Gottschalk, A., Freitag, M., Liehr, K., Domke, A., Schuster, M., Standl, T., 2004. Korreliert die Patientenzufriedenheit mit dem Schmerzniveau bei der Anwendung von patientenkontrollierter Epiduralanalgesie? *Der Schmerz* 18, 145–150.
- 49) Graf, B.M., Niesel, C.H., 2010. Pharmakologie der Lokalanästhetika, in: Van Aken, H., Wulf, H. (Hrsg). *Lokalanästhesie, Regionalanästhesie, Regionale Schmerztherapie* (3. vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage). Thieme, Stuttgart, 56-101.
- 50) Gramigni, E., Bracco, D., Carli, F., 2013. Epidural analgesia and postoperative orthostatic haemodynamic changes: Observational study. *European Journal of Anaesthesiology* 30, 398–404.
- 51) Grass, J.A., 1992. Sufentanil: clinical use as postoperative analgesic-epidural/intrathecal route. *Journal of Pain and Symptom Management* 7, 271–286.
- 52) Grewal, S., Hocking, G., Wildsmith, J.A.W., 2006. Epidural abscesses. *British Journal of Anaesthesia* 96, 292–302.
- 53) Guay, J., Nishimori, M., Kopp, S.L., 2016. Epidural Local Anesthetics Versus Opioid-Based Analgesic Regimens for Postoperative Gastrointestinal Paralysis, Vomiting, and Pain After Abdominal Surgery: A Cochrane Review. *Anesthesia and Analgesia* 123, 1591-1602.
- 54) Gurudatt, C.L., 2014. Unintentional dural puncture and postdural puncture headache-can this headache of the patient as well as the anaesthesiologist be prevented? *Indian Journal of Anaesthesia* 58, 385–387.

- 55) Haigh, C.G., Kaplan, L.A., Durham, J.M., Dupeyron, J.P., Harmer, M., Kenny, G.N., 1993. Nausea and vomiting after gynaecological surgery: a meta-analysis of factors affecting their incidence. *British Journal of Anaesthesia* 71, 517–522.
- 56) Hansen, T.G., 2004. Ropivacaine: a pharmacological review. *Expert Review of Neurotherapeutics* 4, 781–791.
- 57) Hermanides, J., Hollmann, M.W., Stevens, M.F., Lirk, P., 2012. Failed epidural: causes and management. *British Journal of Anaesthesia* 109, 144–154.
- 58) Higashi, M., Shigematsu, K., Nakamori, E., Sakurai, S., Yamaura, K., 2019. Efficacy of programmed intermittent bolus epidural analgesia in thoracic surgery: a randomized controlled trial. *BMC Anesthesiology* 19, 107.
- 59) Hogan, Q., 2002. Distribution of solution in the epidural space: Examination by cryomicrotome section. *Regional Anesthesia and Pain Medicine* 27, 150–156.
- 60) Holzer, P., 2008. New approaches to the treatment of opioid-induced constipation. *European Review for Medical Pharmacological Sciences* 12 Supplement 1, 119–127.
- 61) Hultsch, S., Schaefer, C., 2016. Schmerzmedikation in der Schwangerschaft. *Schmerz* 30, 583–593.
- 62) Ibáñez, L., Vidal, X., Ballarín, E., Laporte, J.-R., 2005. Population-

-
- Based Drug-Induced Agranulocytosis. *Archives of Internal Medicine* 165, 869–874.
- 63) Jørgensen, H., Wetterslev, J., Møiniche, S., Dahl, J.B., 2001. Epidural local anaesthetics versus opioid-based analgesic regimens for postoperative gastrointestinal paralysis, PONV and pain after abdominal surgery, *Cochrane Database of Systematic Reviews* 1, CD001893.
- 64) Kang, S., Brennan, T.J., 2016. Mechanisms of postoperative pain. *Anesthesia and Pain Medicine* 11, 236–248.
- 65) Kang, S., Jeon, S., Choe, J.H., Bang, S.R., Lee, K.H., 2013. Comparison of analgesic effects of programmed intermittent epidural bolus and continuous epidural infusion after total knee arthroplasty. *Korean Journal of Anesthesiology* 65, 130–131.
- 66) Kaye, A.D., Urman, R.D., Rappaport, Y., Siddaiah, H., Cornett, E.M., Belani, K., Salinas, O.J., Fox, C.J., 2019. Multimodal analgesia as an essential part of enhanced recovery protocols in the ambulatory settings. *Journal Anaesthesiology Clinical Pharmacology* 35, S40–S45.
- 67) Kaynar, A.M., Shankar, K.B., 1999. Epidural infusion: continuous or bolus? *Anesthesia & Analgesia*. 89, 534.
- 68) Kerwat, K., Schulz-Stübner, S., Steinfeldt, T., Kessler, P., Volk, T., Gastmeier, P., Geffers, C., Ermert, T., Bosch, M.G., Wiesmann, T., Wulf, H., 2015. Hygieneempfehlungen für die Regionalanästhesie. *Anästhesiologie und Intensivmedizin* 56, 34–40.

- 69) Kessler, P., 2011. Update rückenmarksnahe Regionalanästhesie – weniger Nutzen, mehr Gefahr? *Anästhesiologie und Intensivmedizin* 52, 846-860.
- 70) Kindler, C.H., Seeberger, M.D., Staender, S.E., 1998. Epidural abscess complicating epidural anesthesia and analgesia: An analysis of the literature. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 42, 614–620.
- 71) Klumpner, T.T., Lange, E.M.S., Ahmed, H.S., Fitzgerald, P.C., Wong, C.A., Toledo, P., 2016. An in vitro evaluation of the pressure generated during programmed intermittent epidural bolus injection at varying infusion delivery speeds. *Journal of Clinical Anesthesia* 34, 632–637.
- 72) Kovac, A.L., 2000. Prevention and Treatment of Postoperative Nausea and Vomiting. *Drugs* 59, 213-243.
- 73) Kuipers, S.J., Cramm, J.M., Nieboer, A.P., 2019. The importance of patient-centered care and co-creation of care for satisfaction with care and physical and social well-being of patients with multi-morbidity in the primary care setting. *BMC Health Services Research* 19, 13.
- 74) Kumar, K., Singh, S.I., 2013. Neuraxial opioid-induced pruritus: An update. *Journal of Anaesthesiology Clinical Pharmacology* 29, 303–307.
- 75) Lange, E.M.S., Wong, C.A., Fitzgerald, P.C., Davila, W.F., Rao, S., McCarthy, R.J., Toledo, P., 2018. Effect of Epidural Infusion Bolus Delivery Rate on the Duration of Labor Analgesia: A Randomized Clinical Trial. *Anesthesiology* 128, 745–753.
- 76) Leo, S., Ocampo, C.E., Lim, Y., Sia, A.T., 2010. A randomized

-
- comparison of automated intermittent mandatory boluses with a basal infusion in combination with patient-controlled epidural analgesia for labor and delivery. *International Journal of Obstetric Anesthesia* 19, 357–364.
- 77) Lerman, J., 1992. Surgical and Patient Factors Involved in Postoperative Nausea and Vomiting. *British Journal of Anaesthesia* 69, 24-32.
- 78) Li, S.-L., Wang, D.-X., Ma, D., 2010. Epidural Hematoma After Neuraxial Blockade: A Retrospective Report from China. *Anesthesia & Analgesia* 111, 1322–1324.
- 79) Lim, Y., Chakravarty, S., Ocampo, C.E., Sia, A.T., 2010. Comparison of automated intermittent low volume bolus with continuous infusion for labour epidural analgesia. *Anaesthesia and Intensive Care* 38, 894–899.
- 80) Lim, Y., Sia, A.T.H., Ocampo, C., 2005. Automated regular boluses for epidural analgesia: a comparison with continuous infusion. *Internal Journal of Obstetric Anesthesia* 14, 305–309.
- 81) Lin, Y., Li, Q., Liu, Jinlu, Yang, R., Liu, Jingchen, 2016. Comparison of continuous epidural infusion and programmed intermittent epidural bolus in labor analgesia. *Therapeutics and Clinical Risk Management* 12, 1107-1112.
- 82) Listing, H., Pöpping, D., 2018. PRO: Epiduralanalgesie – Goldstandard bei abdominalen und thorakalen Eingriffen. *AINS - Anästhesiologie · Intensivmedizin · Notfallmedizin · Schmerztherapie* 53, 237–244.

- 83) Manou-Stathopoulou, V., Korbonits, M., Ackland, G.L., 2019. Redefining the perioperative stress response: a narrative review. *British Journal of Anaesthesia* 123, 570-583.
- 84) Marlowe, S., Engstrom, R., White, P.F., 1989. Epidural patient-controlled analgesia (PCA): an alternative to continuous epidural infusions. *Pain* 37, 97–101.
- 85) McKenzie, C.P., Cobb, B., Riley, E.T., Carvalho, B., 2016. Programmed intermittent epidural boluses for maintenance of labor analgesia: an impact study. *International Journal of Obstetric Anesthesia* 26, 32–38.
- 86) McNicol, E.D., Ferguson, M.C., Hudcova, J., 2015. Patient controlled opioid analgesia versus non-patient controlled opioid analgesia for postoperative pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 6, CD 003348.
- 87) Moen, V., Dahlgren, N., Irestedt, L., 2004. Severe neurological complications after central neuraxial blockades in Sweden 1990-1999. *Anesthesiology* 101, 950–959.
- 88) Müller-Lissner, S., Bassotti, G., Coffin, B., Drewes, A.M., Breivik, H., Eisenberg, E., Emmanuel, A., Laroche, F., Meissner, W., Morlion, B., 2017. Opioid-Induced Constipation and Bowel Dysfunction: A Clinical Guideline. *Pain Medicine* 18, 1837–1863.
- 89) Olawin, A.M., M Das, J., 2019. Spinal Anesthesia, in: StatPearls. StatPearls Publishing, Treasure Island (FL).

-
- 90) Pogatzki-Zahn, E.M., 2013. Refresher Course: Update Postoperative Schmerztherapie. Aktuelles Wissen für Anästhesisten. Deutsche Akademie für Anästhesiologische Fortbildung 39, 121-153
 - 91) Pogatzki-Zahn, E.M., Zahn, P.K., Brennan, T.J., 2007. Postoperative pain—clinical implications of basic research. Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology, Postoperative Pain Therapy: An Update 21, 3–13.
 - 92) Pöpping, D.M., Elia, N., Van Aken, H.K., Marret, E., Schug, S.A., Kranke, P., Wenk, M., Tramèr, M.R., 2014. Impact of Epidural Analgesia on Mortality and Morbidity After Surgery: Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. Annals of Surgery 259, 1056–1067.
 - 93) Pöpping, D.M., Zahn, P.K., Aken, H.K.V., Dasch, B., Boche, R., Pogatzki-Zahn, E.M., 2008. Effectiveness and safety of postoperative pain management: a survey of 18 925 consecutive patients between 1998 and 2006 (2nd revision): a database analysis of prospectively raised data. British Journal of Anaesthesia 101, 832–840.
 - 94) PubChem Database. National Center for Biotechnology Information. Carfentanil, CID=62156, unter: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/62156> (abgerufen am 20.07.19).
 - 95) Radke, K., Radke, O.C., 2013. Postpunktioneller Kopfschmerz. Der Anaesthesist 62, 149–161.
 - 96) Richebé, P., Capdevila, X., Rivat, C., 2018. Persistent Postsurgical Pain Pathophysiology and Preventive Pharmacologic Considerations.

Anesthesiology 129, 590-607.

- 97) Riley, E.T., Carvalho, B., 2017. Programmed Intermittent Epidural Boluses (PIEB) for Maintenance of Labor Analgesia: A Superior Technique to Continuous Epidural Infusion? Turkish Journal of Anaesthesiology and Reanimation 45, 65–66.
- 98) Riley, T.J., McKenzie, R., Trantisira, B.R., Hamilton, D.L., 1998. Droperidol-ondansetron combination versus droperidol alone for postoperative control of emesis after total abdominal hysterectomy. Journal of Clinical Anesthesia 10, 6–12.
- 99) Roberts, G.W., Bekker, T.B., Carlsen, H.H., Moffatt, C.H., Slattery, P.J., McClure, A.F., 2005. Postoperative nausea and vomiting are strongly influenced by postoperative opioid use in a dose-related manner. Anesthesia & Analgesia 101, 1343–1348.
- 100) Röhrig, B., Prel, J., Blettner, M., 2009. Studiendesign in der medizinischen Forschung. Teil 2 der Serie zur Bewertung wissenschaftlicher Publikationen. Deutsches Ärzteblatt 106, 184-109.
- 101) Röhrig, B., Prel, J., Wachtlin, D., Kwiecien R., Blettner, M, 2010. Fallzahlplanung in klinischen Studien. Teil 13 der Serie zur Bewertung wissenschaftlicher Publikationen Deutsches Ärzteblatt 107, 552-556.
- 102) Rüsch, D., Eberhart, L.H.J., Wallenborn, J., Kranke, P., 2010. Nausea and Vomiting After Surgery Under General Anesthesia. Deutsches Ärzteblatt 107, 733-741.
- 103) Safikhani, S., Gries, K.S., Trudeau, J.J., Reasner, D., Rüdell, K., Coons,

-
- S.J., Bush, E.N., Hanlon, J., Abraham, L., Vernon, M., 2018. Response scale selection in adult pain measures: results from a literature review. *Journal of Patient-Reported Outcomes* 2, 40.
- 104) Satomi, S., Kakuta, N., Murakami, C., Sakai, Y., Tanaka, K., Tsutsumi, Y.M., 2018. The Efficacy of Programmed Intermittent Epidural Bolus for Postoperative Analgesia after Open Gynecological Surgery: A Randomized Double-Blinded Study. *Biomed Research International* 2018, 6297247.
- 105) Schäfer, M., Zöllner, C., 2019. Opiode in der Anästhesiologie, in: Rossaint, R., Werner, C., Zwißler, B. (Hrsg.), *Die Anästhesiologie* (4. Auflage), Springer Reference Medizin. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, pp 291–314.
- 106) Schmelz, M., 2009. Opioidinduzierter Pruritus. *Anaesthesist* 58, 61.
- 107) Schuster, M., Gottschalk, A., Freitag, M., Standl, T., 2004. Cost Drivers in Patient-Controlled Epidural Analgesia for Postoperative Pain Management After Major Surgery. *Anesthesia & Analgesia* 708–713.
- 108) Schwenkglenks, M., Gerbershagen, H.J., Taylor, R.S., Pogatzki-Zahn, E.M., Komann, M., Rothaug, J., Volk, T., Yahiaoui-Doktor, M., Zaslansky, R., Brill, S., Ullrich, K., Gordon, D.B., Meissner, W., 2014. Correlates of satisfaction with pain treatment in the acute postoperative period: Results from the international PAIN OUT registry. *Pain* 155, 1401–1411.
- 109) Serlin, R.C., Mendoza, T.R., Nakamura, Y., Edwards, K.R., Cleeland, C.S., 1995. When is cancer pain mild, moderate or severe? Grading pain

-
- severity by its interference with function. *Pain* 61, 277–284.
- 110) Sia, A.T., Lim, Y., Ocampo, C., 2007. A Comparison of a Basal Infusion with Automated Mandatory Boluses in Parturient-Controlled Epidural Analgesia During Labor: *Anesthesia & Analgesia* 104, 673–678.
- 111) Simpson, D., Curran, M.P., Oldfield, V., Keating, G.M., 2005. Ropivacaine: A Review of its Use in Regional Anaesthesia and Acute Pain Management. *Drugs* 65, 2675–2717.
- 112) Spacek, A., 2013. Postoperative Schmerztherapie: Medikamentöse Therapie – womit denn wirklich? *Wiener klinisches Magazin* 16, 30–34.
- 113) Stakenborg, N., Gomez-Pinilla, P.J., Boeckxstaens, G.E., 2017. Postoperative Ileus: Pathophysiology, Current Therapeutic Approaches. *Handbook of Experimental Pharmacology* 239, 39–57.
- 114) Standl, T., Gottschalk, A., 2007. Epiduralanästhesie: Schritt für Schritt zum Erfolg. *AINS - Anästhesiologie · Intensivmedizin · Notfallmedizin · Schmerztherapie* 42, 90–99.
- 115) Strom, S.S., Hartvig, D., Tamsen, A., 1988. Patient-controlled analgesia with extradural morphine or pethidine. *British Journal of Anaesthesia* 60, 358–366.
- 116) Sultan, P., Murphy, C., Halpern, S., Carvalho, B., 2013. The effect of low concentrations versus high concentrations of local anesthetics for labour analgesia on obstetric and anesthetic outcomes: a meta-analysis. *Canadian Journal of Anesthesia* 60, 840–854.

-
- 117) Szarvas, S., Harmon, D., Murphy, D., 2003. Neuraxial opioid-induced pruritus: a review. *Journal of Clinical Anesthesia* 15, 234–239.
 - 118) Tien, M., Allen, T.K., Mauritz, A., Habib, A.S., 2016. A retrospective comparison of programmed intermittent epidural bolus with continuous epidural infusion for maintenance of labor analgesia. *Current Medical Research and Opinion* 32, 1435–1440.
 - 119) Toledano, R.D., Tsen, L.C., 2014. Epidural Catheter DesignHistory, Innovations, and Clinical Implications. *Anesthesiology* 121, 9–17.
 - 120) Tumi, H.E., Johnson, M.I., Dantas, P.B.F., Maynard, M.J., Tashani, O.A., 2017. Age-related changes in pain sensitivity in healthy humans: A systematic review with meta-analysis. *European Journal of Pain* 21, 955–964.
 - 121) Ueda, K., Ueda, W., Manabe, M., 2005. A Comparative Study of Sequential Epidural Bolus Technique and Continuous Epidural Infusion. *Anesthesiology* 103, 126–129.
 - 122) Stamer, U.M., Stammschulte, T., Erlenwein, J., Koppert, W., Freys, S., Meißner, W. et al., 2019. Empfehlungen zur perioperativen Anwendung von Metamizol. *Anästhesiologie und Intensivmedizin* 60, 403–409.
 - 123) Vilz, T.O., Stoffels, B., Straßburg, C., Schild, H.H., Kalff, J.C., 2017. Ileus in Adults. *Deutsches Ärzteblatt* 114, 508-518.
 - 124) von Hösslin, T., Imboden, P., Lüthi, A., Rozanski, M.J., Schnider, T.W., Filipovic, M., 2016. Adverse events of postoperative thoracic epidural analgesia: A retrospective analysis of 7273 cases in a tertiary care

-
- teaching hospital. *European Journal of Anaesthesiology* 33, 708–714.
- 125) Wang, W., Zhao, G., Wu, L., Dong, Y., Zhang, C., Sun, L., 2017. Risk factors for anastomotic leakage following esophagectomy: Impact of thoracic epidural analgesia. *Journal of Surgical Oncology* 116, 164–171.
- 126) Waurick, K., Riess, H., Aken, H.V., Kessler, P., Gogarten, W., Volk, T., 2014. S1-Leitlinie Rückenmarksnahe Regionalanästhesien und Thrombembolieprophylaxe/ antithrombotische Medikation. *Anästhesiologie und Intensivmedizin* 28.
- 127) Waurick, K., Waurick, R., 2015. Epiduralanästhesie – Geschichte und Technik der Epiduralanästhesie. *AINS - Anästhesiologie · Intensivmedizin · Notfallmedizin · Schmerztherapie* 50, 476–483.
- 128) Waurick, R., Van Aken, H., 2010. Epiduralanästhesie, in: Van Aken, H., Wulf, H. (Hrsg). *Lokalanästhesie, Regionalanästhesie, Regionale Schmerztherapie* (3. vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage). Thieme, Stuttgart, 219-259.
- 129) Wick, E.C., Grant, M.C., Wu, C.L., 2017. Postoperative Multimodal Analgesia Pain Management With Nonopioid Analgesics and Techniques: A Review. *JAMA Surgery* 152, 691–697.
- 130) Wiesmann, T., Hoff, L., Prien, L., Torossian, A., Eberhart, L., Wulf, H., Feldmann, C., 2018. Programmed intermittent epidural bolus versus continuous epidural infusion for postoperative analgesia after major abdominal and gynecological cancer surgery: a randomized, triple-blinded clinical trial. *BMC Anesthesiology* 18, 154.

- 131) Wiesmann, T., Kranke, P., Eberhart, L., 2015. Postoperative nausea and vomiting – a narrative review of pathophysiology, pharmacotherapy and clinical management strategies. *Expert Opinion on Pharmacotherapy* 16, 1069–1077.
- 132) Wong, C.A., McCarthy, R.J., Hewlett, B., 2011. The Effect of Manipulation of the Programmed Intermittent Bolus Time Interval and Injection Volume on Total Drug Use for Labor Epidural Analgesia: A Randomized Controlled Trial. *Anesthesia & Analgesia* 112.
- 133) Wong, C.A., Ratliff, J.T., Sullivan, J.T., Scavone, B.M., Toledo, P., McCarthy, R.J., 2006. A Randomized Comparison of Programmed Intermittent Epidural Bolus with Continuous Epidural Infusion for Labor Analgesia. *Anesthesia & Analgesia* 102, 904–909.
- 134) World Health Organization, 2018. International classification of diseases for mortality and morbidity statistics (11. Version). MG30.21 Chronic postsurgical pain, unter: <https://icd.who.int/browse11/l-m/en#/http://id.who.int/icd/entity/302680255> (abgerufen am 21.06.2020).
- 135) Wu, C.L., Raja, S.N., 2011. Treatment of acute postoperative pain. *The Lancet* 377, 2215–2225.
- 136) Xu, J., Zhou, J., Xiao, H., Pan, S., Liu, J., Shang, Y., Yao, S., 2019. A Systematic Review and Meta-Analysis Comparing Programmed Intermittent Bolus and Continuous Infusion as the Background Infusion for Parturient-Controlled Epidural Analgesia. *Scientific Reports* 9, 2583

- 137) Xu, X.-L., Zhu, H.-H., Yin, J., 2016. Esophageal ulcer induced by ibuprofen tablets. *Chronic Diseases and Translational Medicine* 1, 245–246.
- 138) Zakus, P., Arzola, C., Bittencourt, R., Downey, K., Ye, X.Y., Carvalho, J.C., 2018. Determination of the optimal programmed intermittent epidural bolus volume of bupivacaine 0.0625% with fentanyl 2 $\mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1}$ at a fixed interval of forty minutes: a biased coin up-and-down sequential allocation trial. *Anaesthesia* 73, 459–465.
- 139) Zenz, M., Rissing-van Saan, R., 2011. Grenzen der Schmerztherapie. *Der Schmerz* 25, 377–392.

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Begrenzungen des Epiduralraums	8
übernommen von: Fink, Tobias (2018): Anästhesie (11. überarbeitete Auflage). München: Elsevier Urban & Fischer; Abb. 23.1	
Abbildung 2: Epiduralraum mit Lig. flavum im Querschnitt.....	9
übernommen von: Fink, Tobias (2018): Anästhesie (11. überarbeitete Auflage). München: Elsevier Urban & Fischer; Abb. 23.2	
Abbildung 3: Epiduralkatheteranlage	11
Reproduziert mit Genehmigung von: Falk SA, Fleisher LA. Overview of anesthesia. In: UpToDate, Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA. (Abgerufen am 16.06.2019) Copyright © 2019 UpToDate, Inc. For more information visit www.uptodate.com .	
Abbildung 4 Risikofaktoren PONV	18
adaptiert nach: Rüsç, D., Eberhart, L.H.J., Walleborn, J., Kranke, P., 2019. Nausea and Vomiting After Surgery Under General Anesthesia. Deutsches Ärzteblatt 107, 733-741, Tabelle 2.	
Abbildung 5: Vergleich CEI- und PIEB-Modus.....	28
Abbildung 6: ambIT PIB PCA Pumpe	38
Zur Verfügung gestellt von: Summit Medical Products, Inc.	
Abbildung 7: ambIT PIB PCA Pumpensystem.....	39
Zur Verfügung gestellt von: Summit Medical Products, Inc.	
Abbildung 8: Basalbolusverzögerung bei PCEA-Bolusgabe	40

Abbildung 9: Schematischer Studienablauf.....	42
Abbildung 10: Numerische Rating Skala.....	43
adaptiert nach: Graefe, Karl Heinz (2016): Duale Reihe Pharmakologie und Toxikologie (2., vollständig überarbeitete Auflage). Stuttgart: Thieme; Abb. B-6.18	
Abbildung 11: TIP THERM®.....	44
Zur Verfügung gestellt von: Tip Therm GmbH	
Abbildung 12: Bromage-Skala für die Beurteilung der Ausprägung der motorischen Blockade	45
übernommen von: Standl, Thomas (2011): Duale Reihe Anästhesie. 4. Auflage. Stuttgart: Thieme; Abb. C-3.13	
Abbildung 13: Flussdiagramm der Studie	48
Abbildung 14: Boxplot zum PCEA- Bolusvolumenverbrauch T 0-2 (ml)...	51
Abbildung 15: Boxplot zum PIEB/CEI- Basalvolumenverbrauch T 0-2 (ml)	52
Abbildung 16: Boxplot zum Gesamtvolumenverbrauch T 0-2 (ml)	53

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Demographische und perioperative Daten.....	49
Tabelle 2: Lokalanästhetikaverbrauch	50
Tabelle 3: Anzahl angeforderter und verweigerter PCEA-Boli	54
Tabelle 4: Systemische Basisanalgesie	55
Tabelle 5: Analgesiequalität.....	56
Tabelle 6: Patientinnenzufriedenheit mit dem Analgesieverfahren.....	57
Tabelle 7: Rückkehr der Darmmotilität	57
Tabelle 8: Sensorische Blockade	58
Tabelle 9: Anzahl der Visiten	59
Tabelle 10: Übelkeit und Erbrechen	60
Tabelle 11: Motorische Blockade.....	61
Tabelle 12: Vasopressorbedarf.....	62
Tabelle 13: Segmentale Überblockade	62

Abkürzungsverzeichnis

ARR	Absolute Risikoreduktion
ASA	American Society of Anaesthesiologists
BMI	Body-Mass-Index
CEI	kontinuierlichen Epiduralanalgesie
EDA	Epiduralanalgesie
i.v.	intravenös
KG	Körpergewicht
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
LA	Lokalanästhetikum
MAP	mittlerer arterieller Blutdruck
MD	mittlere Differenz
mg	Milligramm
n	Anzahl
NOPAN	Nichtopioidanalgetika
NSAID	Nicht Steroidales Antiphlogistikum
NRS	Numeric Rating Scale
OR	Odds-Ratio
PCEA	patientenkontrollierte Epiduralanalgesie
PDK	Periduralkatheter
PIEB	Programmierte intermittierende Epiduralanalgesie
PONV	postoperative nausea and vomiting
SD	Standardabweichung
T	Tag
TEA	thorakale Epiduralanalgesie
Th	thorakale Segmente

Verzeichnis der akademischen Lehrer

Meine akademischen Lehrenden waren in Marburg:

Adamkiewicz	Kinscherf	Richter
Bartsch	Kircher	Riße
Bauer	Kirschbaum	Rost
Baum	König	Sahmland
Becker	Kruse	Schäfer
Bette	Lechler	Schneider
Bien	Lill	Schratt
Bücking	Lohoff	Seifart
Carl	Mahnken	Seitz
Cetin	Maier	Sekundo
Czubayko	Moll	Sevinc
Decher	Moosdorf	Sommer
del Rey	Mueller	Steiniger
Denkert	Neubauer	Stuck
El-Zayat	Neumüller	Thieme
Engenhart-Cabillic	Nimsky	Timmermann
Feuser	Nockher	Timmesfeld
Frink	Oberkircher	Vogelmeier
Fuchs-Winkelmann	Oertel	Vogt
Geraedts	Oliver	Wagner
Gress	Opitz	Walter
Grosse	Pagenstecher	Weihe
Hertl	Patrascan	Westermann
Hofmann	Peterlein	Wiesmann
Hoyer	Plant	Wilhelm
Jerrentrup	Preisig-Müller	Wrocklage
Kalmus	Quint	Wulf
Kann	Reese	
Kill	Renz	

Danksagung

Ich danke Prof. Dr. med. Hinnerk Wulf und PD Dr. med. Thomas Wiesmann für die Überlassung des spannenden Themas und das Vertrauen in meine Arbeit. Besonders Thomas Wiesmann danke ich herzlich für die hervorragende und fürsorgliche Betreuung, die sich durch kompetente Ratschläge und ständige Hilfsbereitschaft auszeichnete.

Ganz großer Dank richtet sich an die Studienpatientinnen, die ihre Daten für die Studie zur Verfügung stellten. Danken möchte ich auch den Mitarbeitern der Klinik für Anästhesie und Intensivmedizin des Universitätsklinikums Marburg für ihr tatkräftiges Engagement, die freundliche Arbeitsatmosphäre und viele wertvolle Anregungen, die zum Gelingen der Studie maßgeblich beitrugen. Ebenfalls danke ich den Mitarbeitern der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe für die ausgezeichnete Kooperation und gute Betreuung der Studienpatientinnen.

Für die tolle Zusammenarbeit, gegenseitige Unterstützung und den konstruktiven Austausch möchte ich meiner Mitdotorandin Lilly Hoff danken.

Für die freundliche Genehmigung zur Bildnutzung möchte ich Summit Medical Products, Inc., UpToDate, Inc., Tip Therm GmbH, dem Elsevier und Thieme Verlag danken.

Lukas Walbaum sei herzlich gedankt für den unermüdlichen und liebevollen Beistand und die Hilfestellung bei der graphischen Gestaltung der Arbeit.

Ein besonderer Dank gilt meiner Familie und meinen Freunden, die diese Arbeit mit jeder möglichen Unterstützung bedacht haben. Meiner engen Freundin Katharina Ruf danke ich für den guten Zuspruch, die Motivation und Aufmunterung, womit sie mir stets bei Seite Stand. Für kritische und konstruktive Gespräche und dafür, dass er mich an seiner beruflichen Erfahrung teilhaben ließ danke ich meinem Vater Prof. Dr. med. Thomas Prien. Meiner lieben Mutter Waltraud Prien danke ich aus ganzem Herzen für alles.

Ehrenwörtliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die dem Fachbereich Medizin Marburg zur Promotionsprüfung eingereichte Arbeit mit dem Titel „Randomisierter Vergleich zweier Applikationsverfahren: Programmierte Intermittierende Epidurale Bolusapplikation bei der patientenkontrollierter Epiduralanalgesie (PCEA) versus kontinuierliche PCEA nach radikaler gynäkologischer Tumorchirurgie“ in der Klinik für Anästhesie und Intensivmedizin unter Leitung von Prof. Hinnerk Wulf mit Unterstützung durch PD Dr. Thomas Wiesmann ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation aufgeführten Hilfsmittel benutzt habe. Ich habe bisher an keinem in- oder ausländischen Medizinischen Fachbereich ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht, noch die vorliegende oder eine andere Arbeit als Dissertation vorgelegt.

Ich versichere, dass ich sämtliche wörtlichen oder sinngemäßen Übernahmen und Zitate kenntlich gemacht habe.

Mit dem Einsatz von Software zur Erkennung von Plagiaten bin ich einverstanden.

Die der vorliegenden Arbeit zugrunde liegende Studie wurde beim European Society of Regional Anaesthesia and Pain Therapy Congress [ESRA] im Jahr 2018 in Dublin [Irland] als eines der acht besten Abstracts ausgewählt und in der „ESRA Best Free Paper presentation“ vorgestellt.

Die Studie wurde in dem folgenden Publikationsorgan veröffentlicht: BMC Anesthesiology (veröffentlicht 30.10.2018, Impact factor 2017/18: 1,788)

Programmed intermittent epidural bolus versus continuous epidural infusion for postoperative analgesia after major abdominal and gynecological cancer surgery: a randomized, triple-blinded clinical trial

Wiesmann, Thomas; Hoff, Lilly; Prien, Lara; Torossian, Alexander; Eberhart, Leopold; Wulf, Hinnerk; Feldmann, Carsten

Ort, Datum

Unterschrift

Die Hinweise zur Erkennung von Plagiaten habe ich zur Kenntnis genommen.

Ort, Datum

Unterschrift Betreuer